

В. В. Закусов

**фармакология
центральных
синапсов**

В книге представлены результаты многолетних исследований известного советского фармаколога академика АМН СССР, директора Института фармакологии АМН СССР В. В. ЗАКУСОВА и его сотрудников по изучению влияния фармакологических веществ на синаптическую передачу возбуждения в центральной нервной системе. Эта проблема рассматривается автором в нескольких аспектах: поведенческом, электрофизиологическом и биохимическом. Идейной основой проведенных исследований является синаптическая теория действия нейротропных веществ.

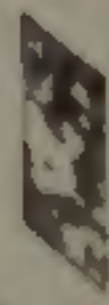
The book summarizes the results of long-term investigations on the influence of pharmacological substances upon the synaptic transmission in the central nervous system carried out by the well-known Soviet pharmacologist, Academician of the Academy of Medical Sciences of the U. S. S. R., Director of the Institute of Pharmacology Vasili V. Zakusov and his associates. This problem is examined by the author in various aspects: behavioural, electrophysiological and biochemical. The idea foundation of the present study is the synaptic theory of the action of neurotropic substances.

АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК СССР

В.В. Закусов

**фармакологический
центр
синапс**

Москва

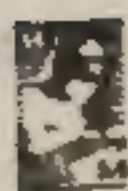


«Медицина»

АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК СССР

В. В. Закусов

фармакология центральных синапсов



Москва «Медицина» 1973

Издание одобрено и рекомендовано к печати
редакционно-издательским советом
при Президиуме АМН СССР

Синаптическая теория действия нейротропных веществ получила всеобщее признание. Исследованиями многих авторов в течение десятилетий было доказано, что главный принцип действия нейротропных веществ состоит в изменении синаптической передачи возбуждения. В соответствии с этим в книге излагаются современные представления о нейронной структуре нервной системы, приводятся данные о влиянии нейротропных веществ на проведение возбуждения в разных системах центральных нейронов при сенсорной стимуляции разной модальности (соматическая, висцеральная, слуховая, зрительная), а также о влиянии нейротропных веществ на основные проявления нервной деятельности: суммацию, последствие, лабильность (функциональную подвижность), процессы центрального торможения. Далее приводятся сведения о нейрорхимических механизмах действия нейротропных веществ и о влиянии этих веществ на условные рефлексы, поведение, процессы памяти, эмоциональные реакции (агрессия, ярость, страх, голод, жажда). Все эти явления интерпретируются в аспекте влияния фармакологических веществ на функциональные системы мозга.

Книга предназначена для фармакологов, физиологов, биохимиков и клиницистов.

For Summary see page 272

З $\frac{0531-130}{039(01)-73}$ 225-73

ЗАКУСОВ ВАСИЛИЙ ВАСИЛЬЕВИЧ

Фармакология центральных синапсов

Редактор В. К. Муратов Техн. редактор З. А. Романова
Корректор О. П. Зубарева Художественный редактор Н. И. Синякова
Оформление художника Г. Л. Чижевского

Сдано в набор 28/IX 1972 г. Подписано к печати 23/V 1973 г. Формат
бумаги 70×90^{1/16}. 17,0 печ. л. (условных 19,89 л.) 20,16 уч.-изд. л.
Бум. тип. № 1. Тираж 4000 экз. Т-07943. Н-79.

Издательство «Медицина», Москва, Петроверигский пер., 6/8.
Ярославский полиграфкомбинат «Союзполиграфпрома» при Государст-
венном комитете Совета Министров СССР по делам издательств, поли-
графии и книжной торговли. Ярославль, ул. Свободы, 97.

Цена 2 р. 77 к. Зак. 697.

© Издательство «Медицина», Москва, 1973

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	5
1. Синаптическая теория действия нейротропных веществ	7
2. Влияние нейротропных веществ на передачу возбуждения в рефлекторных, проекционных и комиссуральных (ассоциативных) путях	25
3. Влияние нейротропных веществ на способность центральной нервной системы к суммации импульсов, последствие и лабильность разных звеньев рефлекторных путей	63
Влияние нейротропных веществ на последствие (последовательные разряды)	75
Влияние фармакологических веществ на функциональную подвижность (лабильность) разных звеньев рефлекторных путей	82
4. Влияние нейротропных веществ на процессы центрального торможения	97
5. Центральный адренергический компонент в механизме действия нейротропных средств	116
6. Вещества, влияющие на центральные холинергические синапсы	148
Подгруппа ацетилхолина	151
Подгруппа антиацетилхолинэстеразных веществ	154
Холинолитики	156
7. Антагонисты 5-окситриптамина	163
8. Влияние психотропных средств на поведение	200
Нейролептики	205
Транквилизаторы	214
Психостимуляторы	218
Антидепрессанты, или тимолептики	221
Литий	227
Психозомиметики (галлюциногены)	229
Основные эффекты психотропных веществ	236

ОТВѢДЕНІЕ

1	Оглавление	1
2	Введение	2
3	Глава I. Общие сведения	3
4	Глава II. Описание	4
5	Глава III. Заключение	5
6	Глава IV. Приложение	6
7	Глава V. Заключение	7
8	Глава VI. Заключение	8
9	Глава VII. Заключение	9
10	Глава VIII. Заключение	10
11	Глава IX. Заключение	11
12	Глава X. Заключение	12
13	Глава XI. Заключение	13
14	Глава XII. Заключение	14
15	Глава XIII. Заключение	15
16	Глава XIV. Заключение	16
17	Глава XV. Заключение	17
18	Глава XVI. Заключение	18
19	Глава XVII. Заключение	19
20	Глава XVIII. Заключение	20
21	Глава XIX. Заключение	21
22	Глава XX. Заключение	22
23	Глава XXI. Заключение	23
24	Глава XXII. Заключение	24
25	Глава XXIII. Заключение	25
26	Глава XXIV. Заключение	26
27	Глава XXV. Заключение	27
28	Глава XXVI. Заключение	28
29	Глава XXVII. Заключение	29
30	Глава XXVIII. Заключение	30
31	Глава XXIX. Заключение	31
32	Глава XXX. Заключение	32

ПРЕДИСЛОВИЕ

Многолетними исследованиями автора и его сотрудников было показано, что принципиальной основой действия нейротропных веществ является их влияние на синаптическую передачу нервного возбуждения. В настоящей монографии в этом аспекте представлены механизмы действия фармакологических веществ, оказывающих влияние на функции центральной нервной системы.

В соответствии со сказанным в монографии приводятся сведения о нейронном строении нервной системы, о тонкой структуре синаптических образований, об электрохимическом способе передачи нервного возбуждения. В свете указанных морфологических, физиологических, биохимических данных излагаются главные положения синаптической теории действия нейротропных веществ, что составляет идейную основу монографии.

Влияние нейротропных веществ на центральную нервную систему рассматривается с учетом ее интегративной и координационной функций. В связи с этим значительное место отводится анализу влияния нейротропных веществ на передачу возбуждения в рефлекторных, проекционных и комиссуральных (ассоциативных) путях. Отмечаются особенности влияния разных нейротропных веществ, главным образом наркотических, нейролептических, транквилизирующих, анальгезирующих, стимуляторов, на синаптическую передачу возбуждения в разных структурах и на разных уровнях центральной нервной системы. При этом подчеркивается различная чувствительность синаптических контактов к указанным веществам, чем определяется избирательность их действия на различные нервные структуры.

Большое внимание уделено влиянию нейротропных веществ на основные элементы нервной деятельности: суммацию импульсов, последствие, функциональную подвижность (лабильность).

Особое место занимает проблема влияния нейротропных веществ на процессы центрального торможения.

Специально рассматривается влияние нейротропных веществ на нейрохимические механизмы нервной деятельности, в частности на моноаминергические и холинергические компоненты синаптической передачи возбуждения.

Логическим продолжением упомянутых исследований явились исследования по изучению влияния нейротропных веществ на отдельные функциональные системы, поведение и эмоциональные реакции.

Теоретические проблемы, которые составляют главное содержание монографии, представляют несомненный практический интерес, так как могут быть использованы для рационального применения нейротропных веществ в клинике и для направленного синтеза новых препаратов такого профиля.

1
По со
нервно
ростка
у разн
бенно
челове
около
ных (м
ществл
друг с
контакт
дрито-д
Морф
Sherrin
тически
сятков
многом
цепция
принцип
ты Ram
ных пре
имела к
трудоми
(1914).
В пос
морфоло
выявить
компон
форм к
(1958).
зование,

1 Кром
наемая эф
на покоя

По современным представлениям, элементарной структурной единицей нервной системы является нейрон, т. е. нервная клетка со всеми ее отростками. Число отдельных нейронов, составляющих нервную систему, у разных живых существ колеблется в очень больших пределах, но особенно оно велико (достигает многих миллиардов) у высших животных и человека. Например, только кора головного мозга человека содержит около 15 млрд. нервных клеток главным образом двух типов: пирамидных (моторных) и звездчатых (сенсорных). Связь между нейронами осуществляется путем соприкосновения их отростков (аксонов и дендритов) друг с другом или с сомой клеток. Чаще всего имеются аксо-дендритные контакты, но возможны аксо-соматические, дендрито-соматические, дендрито-дендритные и аксо-аксонные.

Морфология зон разграничения нейронов, называемых по инициативе Sherrington (1897) синапсами, весьма разнообразна. Количество синаптических контактов у отдельных нейронов варьирует от нескольких десятков до нескольких тысяч, чем обеспечивается связь одного нейрона с многими другими, а также целостность всей нервной системы. Эта концепция составляет основу нейронной теории строения нервной системы, принципы которой были сформулированы еще Waldeyer (1891) и развиты Ramon y Cajal (1911). Важное значение в формировании современных представлений о механизме межнейронной передачи возбуждения имела концепция о химической природе нервных импульсов, созданная трудами Elliot (1904, 1905), Dixon (1906), Sherrington (1906), Dale (1914), Loewi (1921), А. Ф. Самойлова (1924)¹.

В последнее время посредством электронномикроскопической техники морфология синапсов была изучена более детально. Этот метод позволил выявить внутреннюю структуру, полиморфизм и вариабельность тонких компонентов синапса, а также некоторые общие черты в строении разных форм контактов. Как показали de Robertis (1959a, b; 1966), Palay (1958), Whittaker и Gray (1962) и др., синапс представляет собой образование, состоящее из пресинаптического отростка нейрона (терминали),

¹ Кроме синаптической передачи нервного возбуждения, существует еще так называемая эфалпическая, т. е. когда возбуждение передается с активного нервного волокна на покоящиеся путем местных токов действия. Такой способ передачи возбуждения обнаружен у некоторых беспозвоночных, однако у млекопитающих эфалпическая передача возбуждения не доказана.

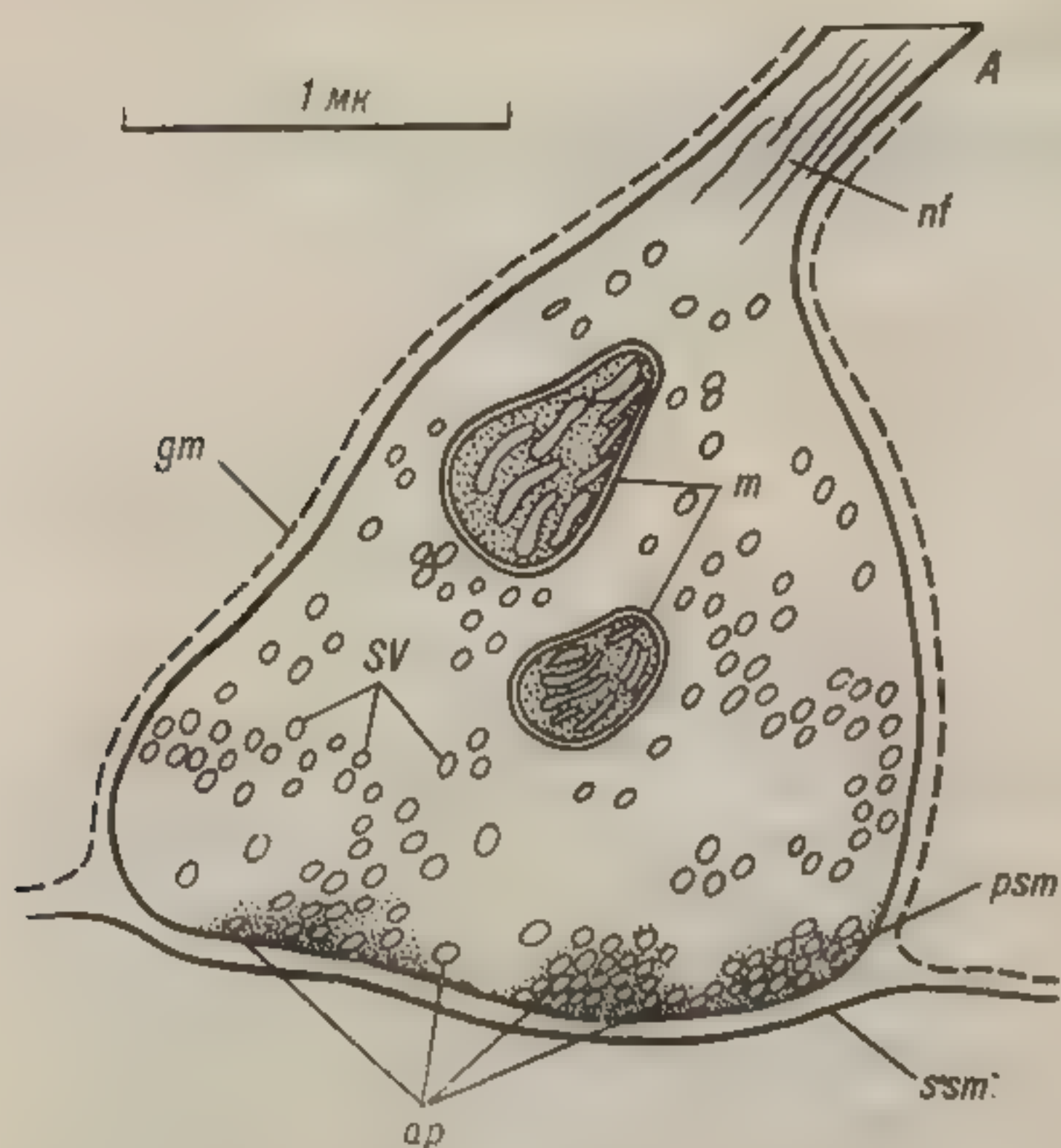


Рис. 1. Схема типичного синапса мотонейрона с характерными субмикроскопическими деталями (De Robertis, 1959a).

Внутри окончания видны митохондрии (*m*), нейрофибриллы (*nf*) и синаптические везикулы (*SV*). Везикулы сконцентрированы в местах (*ар*) наибольшей электронной плотности пресинаптической мембраны (*psm*). *A* — аксон; *ssm* — субсинаптическая мембрана; *gm* — глиальная мембрана.

Тактов видно увеличение электронной плотности и утолщение пресинаптической и постсинаптической мембраны отростков. Утолщение постсинаптической мембраны обычно выражено более отчетливо за счет увеличения электронной плотности прилежащего слоя цитоплазмы дендрита.

Между синаптической бляшкой и субсинаптической мембраной имеется узкое пространство шириной от 100 до 500 Å, называемое синаптической щелью, которая в большинстве случаев шире, чем расстояние между контактирующими мембранами вне синапса. Видно, что в щели содержится мелкогранулярный осмиофильный материал, образующий как бы тонкие полоски между утолщенными мембранами синапсов.

¹ Электронные микрофотографии (рис. 2, 3, 4, 5) любезно предоставлены нам В. А. Арефоловым.

Рис. 2. Аксо-дендритные синапсы в гигантоклеточной области ретикулярной формации мозга крысы. Видны множественные контакты пресинаптических бляшек на стволах дендритов, срезаемых поперек (в центре) под углом и продольно (вверху). Увеличение в 35 000 раз.

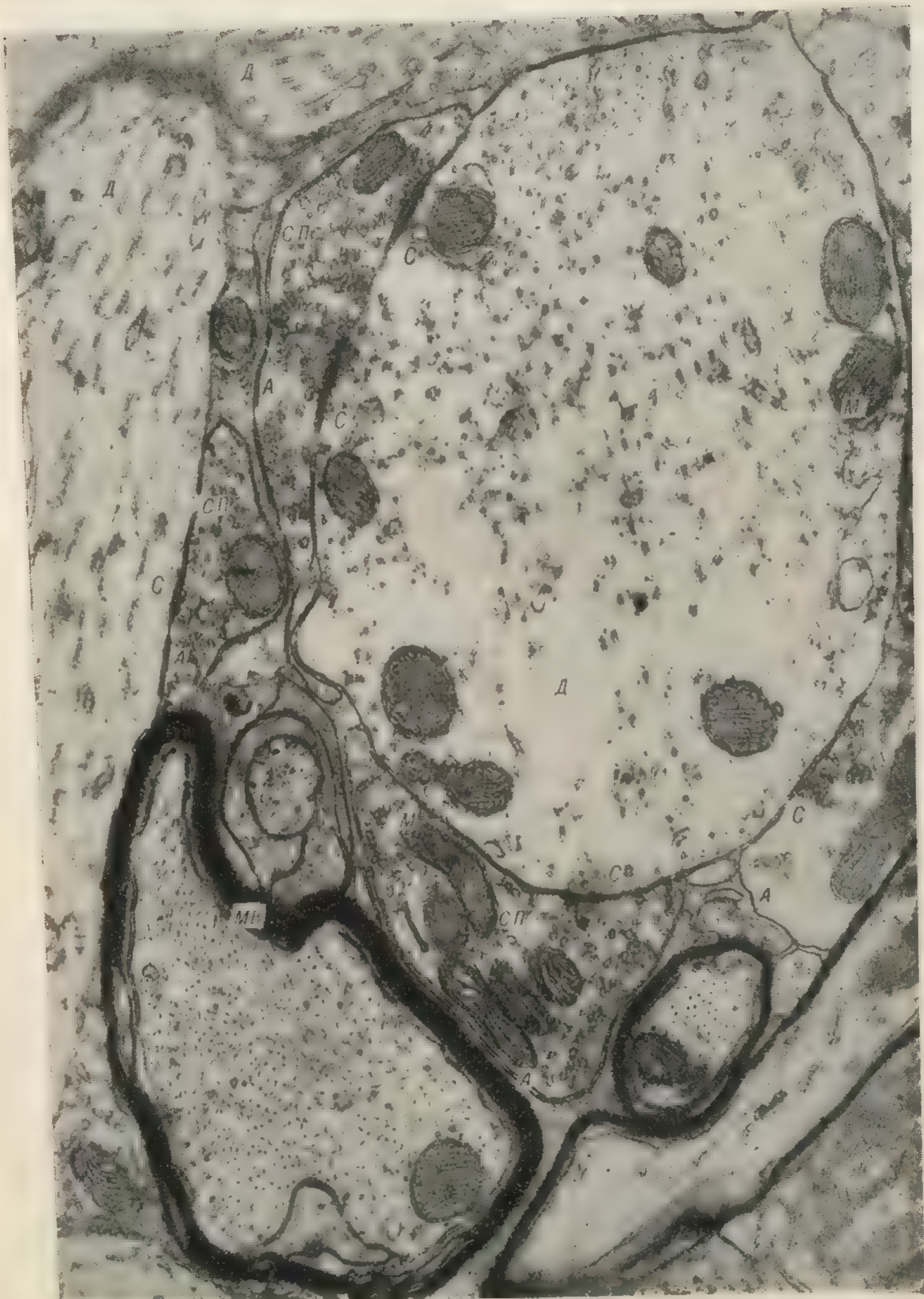
A — аксон; *Д* — дендрит; *С* — активные зоны синаптических мембран; *СП* — синаптические пузырьки; *М* — митохондрии; *МВ* — миелиновое волокно.

нием —
которая
инапти-
а, пред-
ованную
го ней-
мбрана
а либо
2, 3),
ервной
1. В со-
частой
и клет-
ные и
Другие
е, ден-
о-сoma-
о реже-
олько
етику-
ствола.
ы ден-
попе-
обра-
под-
еские
х кон-
инап-
пост-
счет
азмы

меет-
тиче-
ежду
дер-
к бы

нам

→
фор-
шек
льно
раз.
еские
окно.



В пресинаптическом отростке содержится множество синаптических пузырьков, митохондрий с плотным матриксом и незначительным числом крист, ■ также небольшое количество аксоплазмы.

На других электронных микрофотографиях (рис. 4, 5) представлены несколько аксо-соматических синапсов из ретикулярной формации мозга, строение которых в общих чертах напоминает уже описанное с той лишь разницей, что постсинаптическая мембрана ■ данном случае представлена телом нейрона. В пресинаптических отростках здесь также содержится большое число синаптических пузырьков, тесно примыкающих к контактирующей мембране, и митохондрий.

Синаптические пузырьки — наиболее специфические структуры синапса — были впервые описаны De Robertis и Bennet (1954); Palade и Palay (1954). Они представляют собой округлые образования диаметром около 500 Å с мембраной толщиной 50—70 Å. Содержимое пузырьков довольно прозрачное, хотя выглядит темнее (осмиофильнее), чем окружающая аксоплазма пресинаптического отростка. По последним представлениям, в пузырьках находится медиатор, освобождаемый в синаптическую щель под влиянием нервных импульсов. Данные, касающиеся строения синаптических пузырьков ■ разных пресинаптических терминалях, вероятно, могут отражать особенности и функциональное значение медиаторов, содержащихся в этих пресинаптических волокнах. В этом отношении известный интерес представляют работы, ■ которых путем дифференциального центрифугирования и электронной микроскопии были изучены синаптические пузырьки и их содержимое из разных отделов мозга (Gray и Whittaker, 1962; de Robertis, 1966; de Robertis et al., 1963) и установлено, например, что во фракции холинергических нервных окончаний, содержащей синаптические пузырьки, присутствует ацетилхолин.

Каждый нейрон, как правило, имеет большое число синапсов, покрывающих значительную поверхность сомы и дендритов. Wyckoff и Young (1956) вычислили, что $\frac{4}{5}$ поверхности тела мотонейронов спинного мозга занята синапсами, общее число которых может превышать 4000.

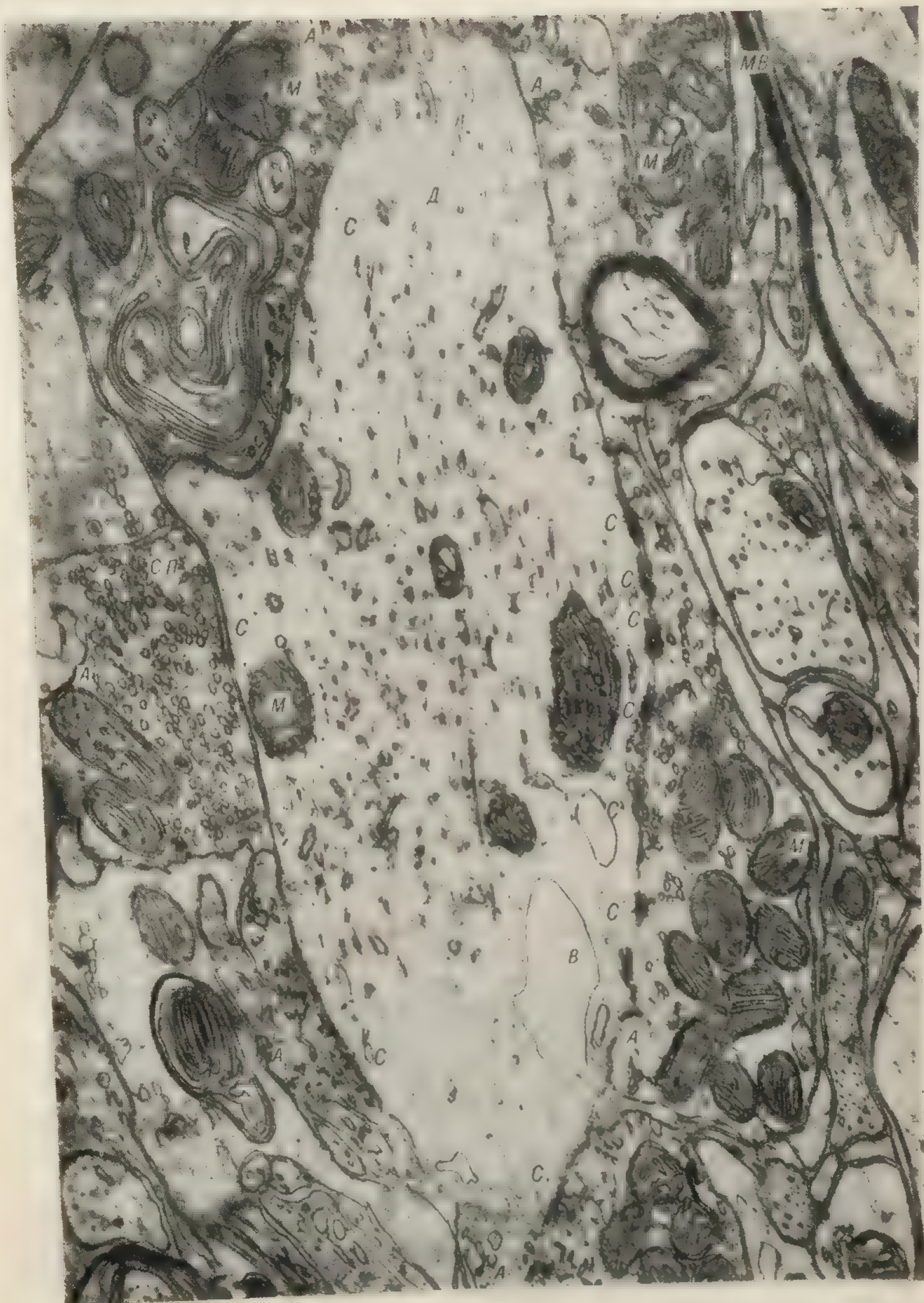
Центральные синапсы по структуре имеют сходство с периферическими, через которые осуществляется передача возбуждения с аксонов нервных клеток на клетки эффекторных органов.

Соответственно функции синапсы центральной нервной системы разделяются на возбуждающие и тормозящие.

Синаптическая передача нервного возбуждения, как правило, осуществляется электрохимическим способом. Лишь в редких случаях в отдельных синапсах, например у некоторых беспозвоночных, передача возбуждения с клетки на клетку может осуществляться только электрическим способом, т. е. потенциал действия пресинаптического окончания возбуждает мембрану постсинаптической клетки и вызывает ■ ней возникновение распространяющегося импульса (Fursphan и Potter, 1959).

Рис. 3. Аксо-дендритные синапсы с множественными утолщениями пре- и постсинаптических мембран ■ ретикулярной формации мозга крысы. Увеличение в 35 000 раз.

В — вакуоль. Остальные обозначения те же, что на рис. 2.



В основных чертах синаптическая передача возбуждения сводится к следующим моментам. Под влиянием потенциалов действия, распространяющихся по нервному волокну, находящийся в пузырьках пресинаптических терминалей медиатор освобождается и выделяется в синаптическую щель.

Воздействуя на специфические хеморецепторы постсинаптической мембраны, медиатор вызывает повышение ее проницаемости к ионам калия и натрия, причем первые выходят из клетки, а вторые входят в нее. В результате перемещения Na^+ и K^+ изменяется их соотношение в клетках и окружающей их среде (А. Ходжкин, 1965; Perry, 1956; Eccles, 1961; Дж. Экклс, 1966).

Сопоставление электронномикроскопических и физиологических наблюдений позволяет считать, что утолщение пре- и постсинаптической мембраны представляет именно то место, где изменяется проницаемость мембран синапса и возникает ионный ток. Можно поэтому предполагать, что от строения поверхности утолщенной контактирующей мембраны зависит проведение нервных импульсов. На приведенных выше электронограммах (рис. 2, 3, 4, 5) хорошо видны разные типы контактов на дендритах и соме нервных клеток. Так, например, на рис. 2 и 4 видны синапсы, утолщенные пре- и постсинаптические мембраны которых имеют значительную длину контакта. На этих же электронограммах присутствуют контакты и с менее длинной «активной» зоной. Особый интерес представляют так называемые пунктирные синапсы, когда между одним аксоном и дендритом или телом нейрона имеется как бы несколько синапсов — утолщений пре- и постсинаптической мембраны. На рис. 2 и 3 показаны именно такие синапсы с двумя и более активными зонами (до семи).

Прохождение ионов через пре- и постсинаптические мембраны осуществляется двумя способами: путем осмоса в соответствии с электрохимическим градиентом и путем активного транспорта с помощью АТФ-фосфатазы или посредством специальных переносчиков (фосфат-ион, Р-аргинин, Р-серин, Р-пируват, фосфатидная кислота, глутаминовая кислота).

В связи с неравномерным распределением ионов на мембране клетки имеется концентрационный градиент ионов и трансмембранная разность потенциалов, составляющие вместе электрохимический градиент. В результате перемещения ионов наступает деполяризация постсинаптической мембраны и возникает возбуждающий постсинаптический потенциал (ВПСП). Когда амплитуда его достигает критического уровня, появляется ток действия, т. е. происходит генерация распространяющегося разряда (McLennan, 1963, 1965). Кроме ионов натрия и калия, участвующих в синаптической передаче возбуждения, на этот процесс оказывают влияние ионы кальция и магния, причем первые способствуют освобождению

Рис. 4. Аксо-соматические синапсы в ретикулярной формации мозга крысы. Видны два контакта между пресинаптическими терминалями и сомой клетки. Увеличение $\times 38\,000$ раз.

СН — сома нейрона. Остальные обозначения те же, что на рис. 2.



медиатора, а вторые задерживают освобождение медиатора, т. е. проявляют антагонизм по отношению к первым.

Различают пост- и пресинаптическое торможение. Сущность постсинаптического торможения состоит в том, что возбуждение специальных тормозных нейронов сопровождается освобождением в окончаниях их аксонов тормозного медиатора, который, повышая проницаемость клеточной мембраны к определенным ионам (K^+), вызывает ее гиперполяризацию и вследствие этого возникает тормозной постсинаптический потенциал (ТПСП). Пресинаптическое торможение развивается в результате деполяризации афферентных терминалей на нейронах через вставочные нейроны, что ведет к уменьшению притока к ним возбуждающих импульсов, в связи с чем происходит снижение амплитуды ВПСП.

Известно несколько медиаторов центральных синапсов. Наиболее вероятные из них: ацетилхолин, норадреналин, адреналин, диоксифенилэтиламин (дофамин), 5-окситриптамин, глутаминовая и γ -аминомасляная кислоты (Grundfest, 1964; Salmoiraghi et al., 1965; Laget, 1970). Биосинтез медиаторов осуществляется в теле нейрона с последующим их перемещением по каналам аксона в терминали. Доказательствами медиаторной роли вещества могут быть следующие аргументы: 1) нахождение его в пресинаптических терминалях и наличие в них специального фермента, обеспечивающего его синтез; 2) поступление его в синаптическую щель при нервном импульсе; 3) специфическое действие его на постсинаптические рецепторы, идентичное синаптической передаче возбуждения; 4) наличие специального фермента, инактивирующего его в области синаптической щели.

Синаптические контакты, в которых медиатором является ацетилхолин, называются холинергическими. Постсинаптические холинореактивные структуры по инициативе Dale (1914) и С. В. Аничкова (1952) разделяют на м- и н-холинорецепторы в зависимости от чувствительности к типичным холиномиметическим веществам — мускарину или никотину (табл. 1).

Инактивация ацетилхолина осуществляется на поверхности холинорецепторов ацетилхолинэстеразой, а в крови — псевдохолинэстеразой.

Медиаторами адренергических синапсов являются 1-норадреналин и 1-адреналин, дофамин. Они образуются в адренергических нейронах и содержатся в малых количествах в аксонах, а в больших количествах — в их терминалях, находящихся в иннервируемых ими органах. Медиаторы адренергических нервов инактивируются ферментами (аминоксидазой и катехолоксидазой) и в малых количествах в связанной форме выводятся с мочой (von Euler, 1951).

Адренорецепторы, по предложению Alquist (1948), разделяют на α , β , γ (табл. 2).

Молекулярная структура адренорецепторов изучена еще очень мало (Б. Н. Манухин, 1967). Несколько больше разработана проблема строе-

Рис. 5. Множественные аксо-соматические синапсы в ретикулярной формации мозга крысы. Увеличение $\times 33\,000$ раз.

КГ — комплекс Гольджи. Остальные обозначения те же, что на рис. 2, 4.

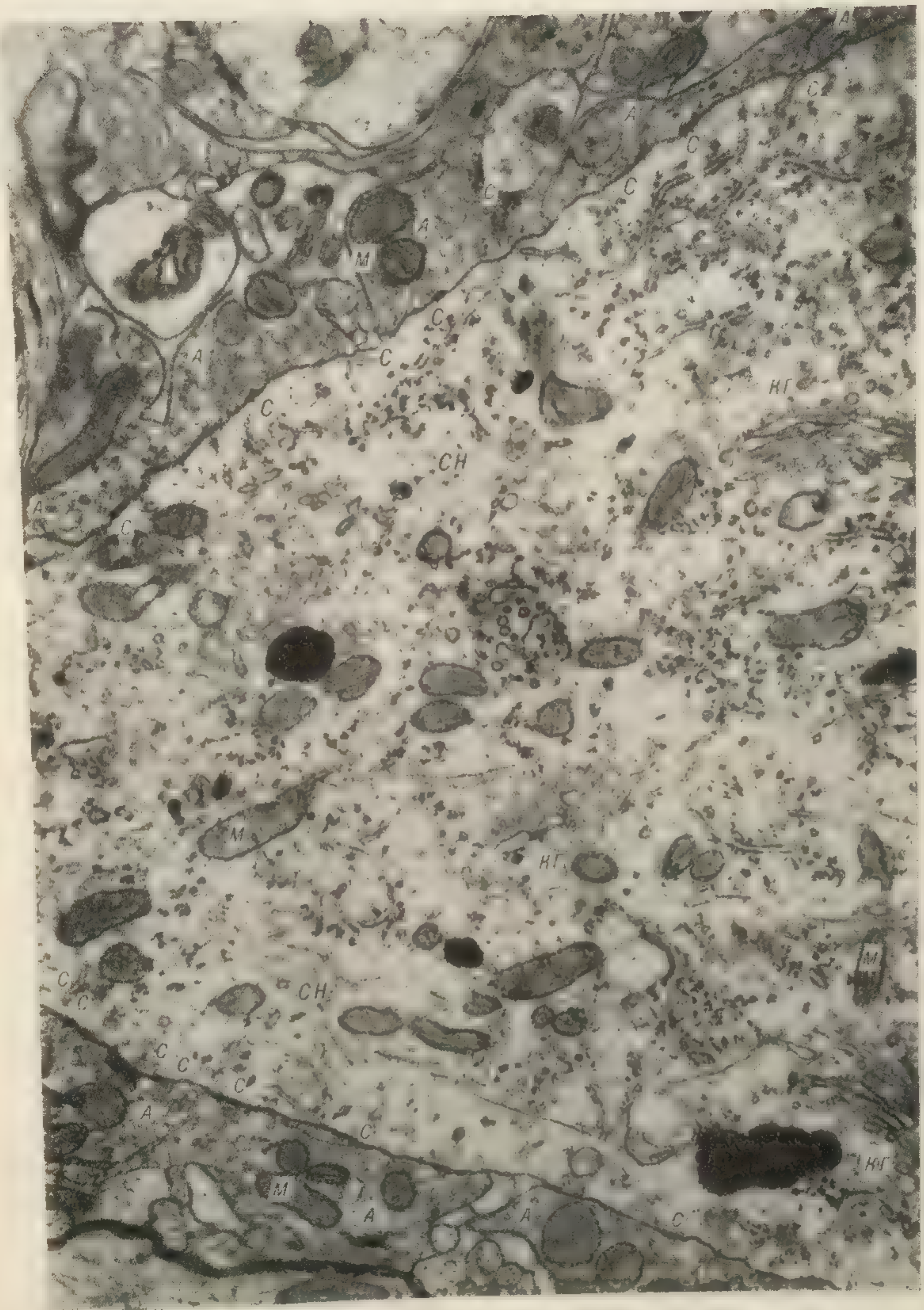


ТАБЛИЦА 1
Классификация холинорецепторов

Орган	Эффект	Тип ре- цепто- ров
Мозг	Стимуляция	М, Н
Вегетативные ганглии	Угнетение	
Скелетные мышцы	Облегчение синаптической передачи	Н
Глаз: радужная оболочка цилиарное тело	Сокращение	М
Железы: пищеварительные потовые слезные	Усиление секреции	М
Сердце	Урежение сокращений	М
Сосуды органов малого таза	Расширение	М
Желудочно-кишечный канал	Усиление сокращений	М
Сфинктеры	Расслабление	М
Мочевой пузырь	Усиление сокращений	М
Матка	» »	М

ния холинорецепторов (М. Я. Михельсон, и Э. В. Зеймаль, 1967; М. Я. Михельсон, 1968). Однако можно думать, что и те и другие рецепторы представляют собой образования, построенные из специфических белков, соответствующих по своей пространственной конфигурации молекулам медиатора.

Медиаторная роль 5-окситриптамина в некоторых структурах головного мозга предполагается на основании его антагонизма с диэтиламидом лизергиновой кислоты, вызывающей психические расстройства. В связи с тем что γ -аминомасляная кислота может имитировать некоторые виды центрального торможения, она признается медиатором. Есть основание полагать, что для клеток Бетца, Реншоу, в синапсах ретикуло-кортикальных, ретикуло-таламических, таламо-кортикальных, кортико-кортикальных путей, многих структурах переднего мозга, в синапсах вегетативных ганглиев, нервно-мышечных синапсах и окончаниях холинергических нервов медиатором является ацетилхолин; в гипоталамических структурах, в спинном мозге и окончаниях адренергических нервов — норадреналин, адреналин и допамин; в боковых коленчатых телах — серотонин; в тормозных пресинаптических терминалях — γ -аминомасляная кислота (Дж. Экклс, 1966; Curtis, 1970).

Освобождение медиаторов происходит не только во время вызванной активности, но и спонтанно. Выделяющиеся спонтанно кванты или порции медиаторов вызывают так называемые миниатюрные потенциалы, впервые обнаруженные Fatt и Katz (1952) в нервно-мышечных синапсах у земноводных, а позднее найденные во многих других синапсах.

Фармакологические вещества могут оказывать влияние на химический компонент синаптической передачи возбуждения различными

ТАБЛИЦА 2

Классификация адренергических рецепторов
(по Nickerson, 1955, и Р. А. Хауниной, 1970)

Тип рецеп- тора	Орган, процесс	Эффект	Большие агонисты	Большие антагонисты
α	Кровеносные сосуды	Сужение	Адреналин Норадреналин	Галоалкиламины (феноксibenзамин, ди- бензилин) Алкалоиды спорыньи Бензодиоксаны (пипе- роксан, 933 F)
	кожи			
	скелетной мускулатуры			
	мозга			
	легких			
	брюшной полости	Угнетение		
	Кишечник	Сокращение		
	Сфинктеры			
	Мочевой пузырь			
	Матка	Сокращение		
	Глаз:			
	радужная оболочка			
	мигательная перепонка			
β	Кровеносные сосуды:	Расширение	Адреналин	DCI (дихлоризопротере- нол) Неталид (алдерлин) Пропранолол (индерал)
	коронарные			
	скелетной мускулатуры			
	брюшной полости			
	Миокард	Возбужде- ние		
	Атипичная мышечная ткань			
	Бронхи	Угнетение		
	Кишечник			
	Мочевой пузырь			
	Матка			
γ	Активность фосфорилазы	Повышение	Адреналин Норадрена- лин ¹ Изопротеренол	Изопропилметоксамин Метоксамин
	Гликогенолиз			
	Освобождение свободных жирных кислот	Усиление		
	(липолиз)			

¹ Активность зависит от вида животного и ткани.

ми способами, влияя на: 1) продукцию (диоксифенилаланин, α-метилди-
оксифенилаланин); 2) депонирование (резерпин); 3) освобождение (ре-
зерпин); 4) инактивацию медиатора (ингибиторы моноаминоксидазы,
ингибиторы холинэстеразы); 5) обратный транспорт медиатора (имипра-
мин, литий).

Идея о нейронном строении нервной системы очень способствовала
прогрессу нейрофизиологии. В частности, было установлено, что функ-
циональные свойства нервной системы в значительной степени зависят
от состояния синаптических контактов. Например, следующие особеннос-
ти нервной деятельности связаны с синаптической передачей возбужде-
ния: 1) односторонность проведения возбуждения обеспечивается синап-

сами, так как нервные волокна способны передавать импульсы в обоих направлениях; 2) задержка в проведении нервных импульсов сопряжена с синаптической передачей возбуждения; 3) суммация импульсов связана с передачей возбуждения в синапсах; 4) трансформация ритма возбуждения происходит в синапсах; 5) иррадиация возбуждения зависит от состояния синаптических контактов; 6) последствие осуществляется при участии синапсов; 7) процесс утомления, по-видимому, развивается в первую очередь в синапсах; по образному выражению Н. Е. Введенского, «нерв не утомляется».

Как известно, всякое проявление нервной деятельности есть результат сочетанной функции многих нейронов. Даже самый простой рефлекторный акт осуществляется при участии нескольких нейронов. Хотя функция отдельных нервных клеток довольно однотипна и в этом отношении они мало отличаются друг от друга, их совместная работа представляется бесконечно сложной. Поэтому проблема передачи возбуждения с нейрона на нейрон имеет большое значение для понимания нервной деятельности.

Еще в 60-х годах прошлого столетия И. М. Сеченов указывал на большое значение межнейронных контактов в деятельности центральной нервной системы. Он писал: «Вне межклеточной связи нельзя было бы в самом деле объяснить себе способа происхождения даже самого элементарного рефлекса»¹. Новейшие исследования многих авторов вполне подтверждают важную роль синапсов в деятельности центральной нервной системы. Без этого невозможно представить себе принцип постоянных и временных связей, т. е. безусловные и условные рефлексы, которые составляют основу всех проявлений нервной деятельности.

Применительно к деятельности больших полушарий головного мозга И. П. Павлов писал: «Замыкание, образование новых связей мы относим за счет функций разделительной мембраны, если она существует, или просто утончающихся разветвлений между отдельными нервными клетками. Колебания возбудимости, переход в тормозное состояние приурочиваем к самим клеткам»².

На основании некоторых логических предпосылок уже давно высказывались гипотезы о том, что точками приложения действия многих нейротропных веществ являются межнейронные синапсы.

С изумительным предвидением еще до появления нейронной теории А. Я. Данилевский в 1866 г., говоря о точках приложения действия наркотиков и аналептиков в центральной нервной системе, высказал мысль о том, что эфир поражает «систему сообщений» клеток, а стрихнин «главным образом отравляет и изменяет отправление нервных масс, лежащих меж клеточками...»³.

Позднее анализ функциональных свойств рефлекторных дуг позволил ряду авторов сделать предположение, что точками приложения действия

¹ И. М. Сеченов. Избранные труды. Л., 1935, с. 182

² И. П. Павлов. Полное собрание сочинений. Т. 3, кн. 2. Изд. АН СССР, 1951, с. 61.

³ А. Я. Данилевский. Воен.-мед. журн., 1866, ч. 96, с. 286.

в центральной нервной системе для хлороформа, диэтилового эфира, стрихнина и некоторых других веществ являются межнейронные синапсы.

Еще очень давно были получены доказательства, что при действии наркотических веществ нервные клетки не утрачивают полностью свою возбудимость. Bert (1867) отметил, что при погружении в воду головы крысы, наркотизированной до полного исчезновения рефлексов, у нее наблюдаются асфиктические судороги. Hitzig (1873) в опытах на собаках показал, что при полном эфирном наркозе, когда отсутствуют все рефлексы, электрическим раздражением коры головного мозга можно вызвать движения конечностей. Winterstein (1926) обнаружил, что во время полного наркоза возбудимость спинного мозга сохраняется. Убедительные доказательства того, что при наркозе деятельность отдельных нейронов полностью не выключается, были получены Koll (1936), который наблюдал у кошек при полном хлороформном наркозе, когда болевое раздражение лапы, перевязка или перерезка нерва не вызывают реакции, длительное и сильное тетаническое раздражение афферентного нерва все же сопровождается незначительными рефлекторными движениями. Равным образом, когда болевое раздражение остается без реакции, длительное фарадическое раздражение коры головного мозга вызывает движение конечностей.

Представления о том, что наркотические вещества действуют на межнейронные синапсы, были подтверждены П. В. Макаровым (1938) путем цитологических исследований с применением метода витальной окраски. Поскольку изменение сорбционных свойств нервной ткани происходит при тех же концентрациях наркотиков в окружающей среде, что и в мышечной и эпителиальной тканях, а также у простейших, П. В. Макаров сделал вывод, что протоплазма нервных клеток не обладает большей чувствительностью к этим веществам, чем протоплазма прочих клеток. Поскольку для высокоорганизованных животных концентрации наркотических веществ, вызывающие изменение структуры нервных клеток (паранекроз), значительно выше тех, которые вызывают у них состояние наркоза, а для простейших паранекротические концентрации в большинстве случаев меньше наркотических, П. В. Макаров полагает, что наркоз у первых возникает вследствие нарушения связи между нейронами, а у вторых сопряжен со структурными изменениями в клетках. Этим же обстоятельством он объясняет особую чувствительность высших животных к наркотическим веществам по сравнению с низшими. В соответствии с этим П. В. Макаров выдвинул представление о наркозе нервного типа и наркозе клеточного типа. Первый вид наркоза наблюдается среди высших животных с развитой нервной системой, второй — среди низших. Таким образом, по П. В. Макарову, не нервные клетки обладают особой чувствительностью к наркотическим веществам, а нервная система в целом. С этой точки зрения легко понять, что для наркоза целого организма требуются значительно меньшие концентрации наркотиков, чем для подавления функций отдельных клеток, составляющих его.

Согласно электрофизиологическим наблюдениям, даже во время полного наркоза возможно возникновение первичного коркового ответа

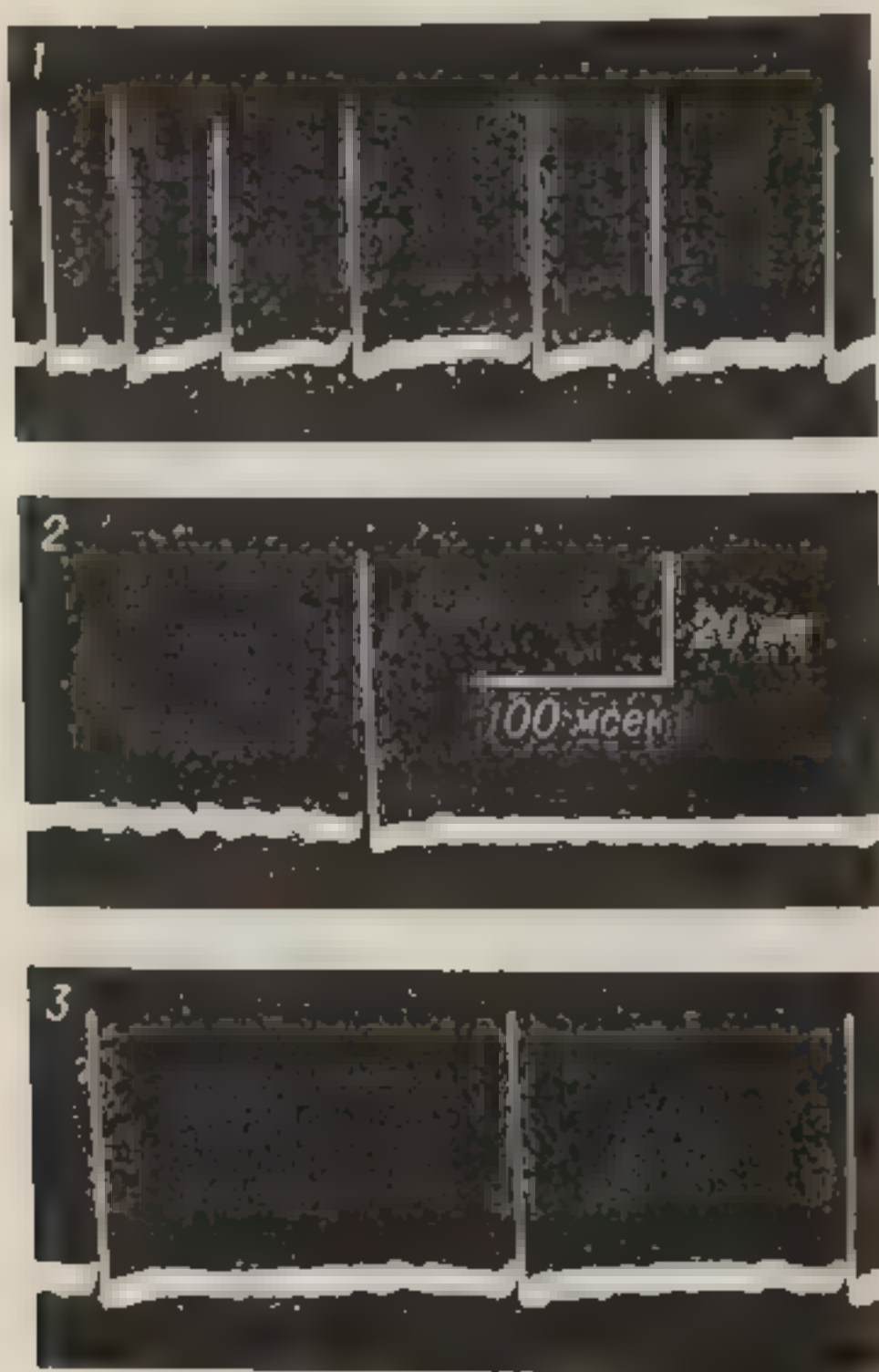


Рис. 6. Фоновая ритмика мотонейрона до введения (1), через 2 минуты (2) и через 7 минут (3) после введения 250 мг/кг уретана (А. И. Шаповалов, 1966).

при раздражении соматических нервов, что свидетельствует о сохранности синаптической передачи возбуждения в некоторых афферентных путях (А. В. Вальдман, 1963).

Ценные сведения о механизме синаптического возбуждения и торможения были получены с помощью микроэлектродной техники (Дж. Экклс, 1966; Curtis, 1970). Посредством многоканальных капиллярных внутриклеточных микроэлектродов можно отводить от отдельных нейронов электрические потенциалы, менять внутриклеточный ионный состав и поляризацию мембран, раздражать нейрон непосредственно электрическим током, воздействовать на него фармакологическими веществами. Такими способами удастся изменять одну из основных особенностей деятельности нейрона — его импульсную активность, которая позволяет судить о его функциональном состоянии.

Как было показано А. И. Шаповаловым (1966), с помощью микроэлектродов наркотические вещества (диэтиловый эфир, уретан, гексенал, нембутал) обладают выраженной способностью угнетать спонтанную ритмическую активность нейронов спинного мозга. Этот эффект они вызывают в дозах, в 4—5 раз меньших, чем наркотические. Сначала происходит урежение частоты разрядов, а затем наступает полное прекращение спонтанной деятельности (рис. 6). Иногда депримирующему эффекту предшествует фаза учащения фонового ритма. Наркотические вещества угнетают фоновую ритмику промежуточных нейронов сильнее, чем мотонейронов. Чувствительность отдельных нейронов спинного мозга к наркотическим веществам колеблется в несколько раз. На вызванную активность спинальных нейронов при афферентном и антидромном раздражении наркотические вещества также оказывают депримирующее влияние, причем более сильное на полисинаптические ответы, чем на моносинаптические.

В противоположность наркотическим веществам стимуляторы нервной деятельности усиливают электрическую активность нейронов спинного мозга. Стрихнин усиливает спонтанную ритмическую активность и полисинаптические рефлекторные ответы нейронов спинного мозга, не оказывая значительного влияния на моносинаптические потенциалы (рис. 7). Кроме того, стрихнин подавляет постсинаптическое торможение. Прямая и антидромная возбудимость мотонейронов при действии стрихнина не изменяется. Коразол и кофеин усиливают спонтанную и вызываемую раздражением надсегментарных структур электрическую активность спинальных нейронов, не оказывая влияния на синаптические ответы при раздражении афферентных путей.

Микроэлектродная техника может способствовать уточнению локализации действия нейротропных веществ, и ее часто используют с этой це-

лью. Из многочисленных исследований такого рода в качестве примера можно привести работу М. Olds и J. Olds (1969). Эти авторы изучали на крысах с помощью микроэлектродов в условиях свободного поведения влияние хлордиазепоксида, диазепама, мепробамата и пентотала натрия на электрические разряды отдельных нейронов гиппокампа, преоптической области и ретикулярной формации среднего мозга. Оказалось, что в гиппокампе хлордиазепоксид и диазепам подавляют спонтанную активность сильнее, чем мепробамат и пентобарбитал натрия. В преоптической области все эти вещества подавляют спонтанную активность нейронов только в больших дозах. В ретикулярной формации среднего мозга мепробамат и пентотал натрия сильно угнетают спонтанную активность нейронов, а хлордиазепоксид и диазепам угнетают ее слабее, чем в нейронах гиппокампа и преоптической области. На этом основании авторы пришли к выводу, что действие хлордиазепоксида и диазепама локализуется преимущественно в гиппокампе, а мепробамат и пентотал натрия действуют преимущественно в области ретикулярной формации стволовой части мозга.

Хотя микроэлектродная техника имеет положительное значение и способствует прогрессу в области электрофизиологических исследований, надо иметь в виду, что введение микроэлектродов в клетку сопровождается ее повреждением, которое неизбежно приводит к ее гибели.

Часто в интересах анализа некоторые функции нервной системы рассматриваются в отдельности. Например, рефлекторная деятельность нервной системы интерпретируется на основе одного рефлекторного акта. Признавая возможность такого рода обобщений, надо иметь в виду, что в нормальных условиях никакой нервный процесс не осуществляется в изолированной форме, а сочетается с другими.

При изучении механизма действия нейротропных веществ особо важным моментом является вопрос о локализации первичного фармакодинамического процесса. Для обозначения места действия препарата в таких случаях часто пользуются термином «нервный центр». Однако под этим понятием надо подразумевать не ограниченное скопление нервных клеток, а их функциональную систему.

Следует также иметь в виду, что путем локального воздействия фармакологическим веществом на ограниченные части мозговых структур, перерезкой, разрушением, удалением мозговой ткани решить вопрос о

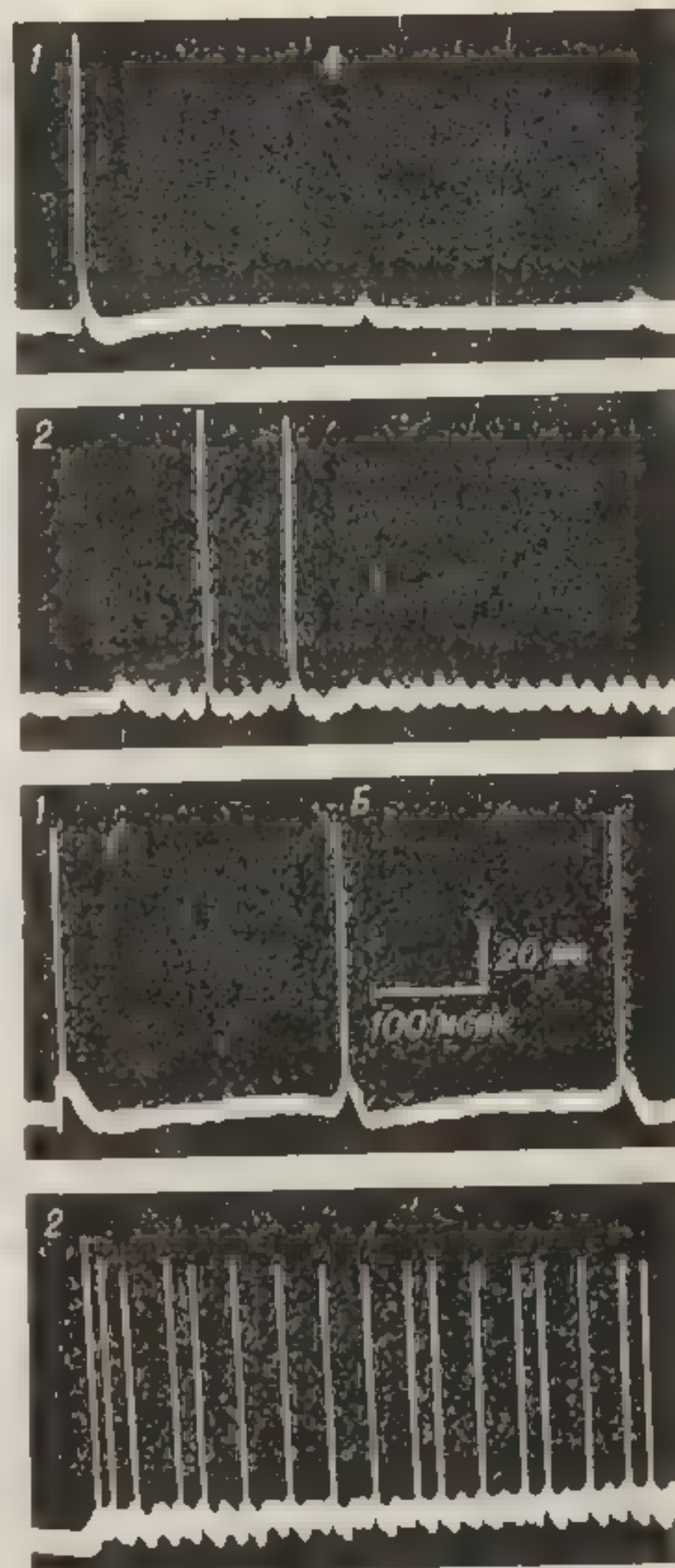


Рис. 7. Ответы мотонейрона на ритмическое раздражение икроножного нерва до (А) и после введения 0,1 мг/кг стрихнина (Б) (А. И. Шаповалов, 1966). 1, 2 — разная частота раздражения.

локализации действия вещества невозможно, так как все указанные манипуляции отражаются на состоянии функциональных систем и их взаимодействии.

Учитывая сказанное, надо отметить, что представления об «избирательности» действия некоторых нейротропных веществ в значительной степени условны. Часто для иллюстрации избирательного действия приводят морфин, атропин, сердечные гликозиды и т. д. А между тем каждое из этих веществ имеет широкий спектр фармакологического действия, и многие их эффекты являются результатом взаимодействия разных физиологических процессов и представляют собой некоторую интегральную величину. Поэтому при анализе действия фармакологических веществ необходимо учитывать, что наблюдаемые эффекты являются результатом изменения функциональной корреляции отдельных структур. На этом принципе основана интегрирующая деятельность центральной нервной системы и других систем организма. Нервная система функционирует как единое целое, т. е. изменение деятельности одного отдела нервной системы обязательно сопровождается изменением деятельности других отделов. Следовательно, нервную деятельность надо рассматривать в плане взаимодействия нервных структур.

Примером взаимодействия мозговых структур может служить так называемый цикл Папеза. Как известно, Papez (1937) высказал предположение, что некоторые мозговые структуры представляют унифицированную систему, функционирующую по принципу реверберирующего цикла или обратной связи. По мнению Papez, гипоталамус, передние таламические ядра, цингулярная извилина, гиппокамп и соединяющие их образования составляют морфологический субстрат эмоциональных реакций.

Другим примером такого рода может служить влияние нейролептиков на замкнутый реверберирующий цикл, что, по мнению Himwich (1965), составляет важный фрагмент в механизме их действия.

Очень большая роль принадлежит синаптическим контактам в процессе обучения и формирования памяти, выработки условных рефлексов. Нервные клетки, раз сформировавшись, никогда не делятся, и нет доказательств, что новые нейроны могут появляться после рождения, по крайней мере у млекопитающих. Следовательно, обучение и память не связаны с образованием новых нейронов, а зависят от уже существующих нервных клеток. По-видимому, решающее значение в этих случаях имеют межнейронные связи, которые образуются в процессе обучения и формирования памяти. Имеются данные, что нервные клетки сохраняют элементы памяти путем модификации в их структуре РНК-протеиновых комплексов.

Из всего сказанного следует, что синаптические контакты имеют очень большое значение в деятельности нервной системы, обеспечивая ее интегративную функцию.

Исследованиями многих авторов, в том числе и нашими, было показано, что эффекты нейротропных веществ зависят от изменений в синаптической передаче. Синаптическая теория действия этих веществ получила всеобщее признание.

ЛИТЕРАТУРА

- Аничков С. В. Фармакологические вещества адено- и холинолитического действия. В кн.: Вопросы фармакологии вегетативной нервной системы. Л., 1952, с. 13.
- Вальдман А. В. Фармакология головного мозга. В кн.: Актуальные проблемы фармакологии ретикулярной формации и синаптической передачи. Л., 1963, с. 9.
- Данилевский А. Я. Исследования над спинным и головным мозгом лягушки и частью высших животных. Воен.-мед. ж., 1866, 96, 21.
- Макаров П. Е. Проблемы общего и клеточного наркоза. Арх. анат., гистол. и эмбриол., 1938, 19, 5.
- Манухин Б. Н. Адренорецепция. II кн.: Итоги науки. Серия: Биология. М., 1967, с. 120.
- Михельсон М. Я., Зеймаль Э. В. Холинорецепторы. В кн.: Итоги науки. Серия: Биология. М., 1967, с. 7.
- Михельсон М. Я. Исследования в области химической передачи нервного возбуждения. Вестн. АН СССР, 1968, 5, 75.
- Павлов И. П. Полное собрание сочинений. Изд. АН СССР. М., 1951, т. 3, кн. 2, с. 61.
- Самойлов А. Ф. О переходе возбуждения с двигательного нерва на мышцу. Сборник, посвященный 75-летию акад. И. П. Павлова. Л., 1924, с. 75.
- Сеченов И. М. Рефлексы головного мозга. Избранные труды. М., 1935, с. 182.
- Шаповалов А. И. Клеточные механизмы синаптической передачи (в физиологическом и фармакологическом освещении). М., 1966.
- Хаунина Р. А. β -Адреноблокаторы. Фармакол. и токсикол., 1970, 33, 112.
- Ходжкин А. Нервный импульс. М., 1965.
- Экклс Дж. Физиология синапсов. М., 1966.
- Ahlquist R. P. A study of the adrenotropic receptors. Am. J. Physiol., 1948, 153, 586.
- Bert P. Note sur la pretendue periode d'excitation de l'empoisonnement des animaux par le chloroforme ou par l'ether. J. Anat. et Physiol., 1867, 4, 325.
- Curtis D. R. Central synaptic transmitters. Proc. Aust. Assoc. Neurol., 1970, 7, 55.
- Dale H. H. The action of certain esters and ethers of choline and their relation to muscarine. J. Pharmacol. exp. Therap., 1914, 6, 147.
- Dixon W. E. On the mode of action of drugs. Med. Mag. Lond., 1906, 16, 415.
- Eccles J. C. The mechanism of synaptic transmission. Ergeb. Physiol. Chem. exp. Pharmacol., 1961, 51, 299.
- Elliot T. R. On the innervation of the ileocolic sphincter. J. Physiol., 1904, 31, 157.
- Elliot T. R. The action of adrenalin. J. Physiol., 1905, 32, 401.
- Euler von U. S. The nature of adrenergic nerve mediators. Pharmacol. Rev., 1951, 3, 247.
- Fatt P., Katz B. Spontaneous subthreshold activity at motor nerve endings. J. Physiol., 1952, 117, 109.
- Fursphan E. J., Potter D. D. Transmission at the giant motor synapses of the crayfish. J. Physiol., 1959, 145, 289.
- Gray E. G., Whittaker V. P. The isolation of nerve endings from brain: an electronmicroscopic study of cell fragments derived by homogenization and centrifugation. J. Anat. (Lond.), 1962, 96, 79.
- Grundfest H. Effects of drugs on the central nervous system. Ann. Rev. Pharmacol., 1964, 4, 341.
- Himwich H. E. Loci of actions of psychotropic drugs in the brain. Folia Psychiatrica et neurol. Jap., 1965, 19, 3, 217.
- Hitzig E. Untersuchungen zur Physiologie der Gehirns. Arch. f. Anat. u. Physiol., 1873, 397.
- Koll W. Studien über den Antagonismus von Narcotica und Analeptica am Zentralnervensystem. Arch. f. exp. Path. u. Pharmac., 1936, 184, 365.
- Laget P. Donnees actuelles sur le intermediaires synaptiques. In: Actualites pharmacologiques, 23 serie. Paris, 1970, p. 79.
- Loewi O. Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung. I Mitt. Arch. ges. Physiol., 1921, 189, 239.
- McLennan H. Synaptic transmission. Saunders Co. Philadelphia, 1963.
- McLennan H. Synaptic transmission in the central nervous system. In: Physiological Pharmacology, 1965, v. 2, p. 399.

- Nickerson M.* Adrenergic receptor mechanisms. In: Pharmacology of cholinergic and adrenergic transmission. Oxford—Praha, 1965, p. 303.
- Olds M. E., Olds J.* Effects of anxiety—relieving drugs on unit discharged in hippocampus, reticular midbrain, and pre-optic area in the freely moving rat. *Int. J. Neuropharmac.*, 1969, 8, 87.
- Palade G. E., Palay S. L.* Electron microscope observations of interneuronal and neuromuscular synapses. *Anat. Rev.*, 1954, 118, 335.
- Palay S. L.* The morphology of synapses in the central nervous system. *Exp. Cell. Res. Suppl.*, 1958, 5, 275.
- Papez J.* A proposed mechanism of emotion. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1937, 38, 125.
- Perry W. L. M.* Central and synaptic transmission (pharmacological aspects). *Ann. Rev. Physiol.*, 1956, 18, 279.
- Ramon y Cajal S.* Histologie du systeme nerveux de l'homme et des vertebres. V. 1 et 2. Paris, 1911.
- Robertis de E., Bennet H. S.* Submicroscopic vesicular component in the synapse. *Fed. Proc.*, 1954, 13, 35.
- Robertis de E.* Submicroscopic morphology of the synapse. *Internat. Rev. Cytol.*, 1959a, 8, 61.
- Robertis de E.* Histophysiology of the synapse. *Internat. Congr. Physiol., Sci.*, 1959b, 21, 213.
- Robertis de E., Lores Arneiz de R., Slganicoff L., Pellegrino de Iraldi A., Lieher L.* Isolation of synaptic vesicles and structural organization of the acetylcholine system within brain nerve endings. *J. Neurochem.*, 1963, 10, 225.
- Robertis de E.* Adrenergic endings and vesicles isolated from brain. *Pharmacol. Rev.*, 1966, 18, 413.
- Salmoiraghi P. C., Costa E., Bloom F. E.* Pharmacology of central synapses. *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1965, 5, 213.
- Sherrington C. S.* The central nervous system. In: A text-book of physiology. V. 3, 7th, ed. Forster M. London, Macmillan, 1897.
- Sherrington C. S.* The integrative action of the nervous system 1906. Yale University Press, 1947.
- Waldeyer W.* Über einige neuer Forschungen im Gebiete der Anatomie des Zentralnervensystems. *Dtsch. Med. Wschr.*, 1891, 44, 1213; 45, 1244; 46, 1267; 47, 1287; 49, 1331; 50, 1352.
- Whittaker V. P., Gray E. G.* The synapse: biology and morphology. *Brit. Med. Bull.*, 1962, 18, 223.
- Winterstein N.* Die Narkose. 2 Aufl. Berlin, 1926.
- Wyckoff B. W. G., Young J. L.* The motoneuron surface. *Proc. Roy. Soc. London.*, 1956, B: 144, 440.

ВЛИЯНИЕ
НА П
В РЕ
И КО
(АСС

В связи с тем
ной нервной
нов, проблем
(синаптическ
ние для позн
этой проблем
чению влияни
дачу возбужд
передачи воз
для оценки
передачи в
тивных) пут
Первоначал
са задней ко
цией сокращ
дражение ко
ного периода
центральную
мени рефлекс
и эфферентн
передачи и
величины. Г
даже под
Таким же
других рефл
В дальней
рации скрыт
логических в
ченые ранее
полностью
Много лет
ного рефлекс
посительно о
ского типа, т

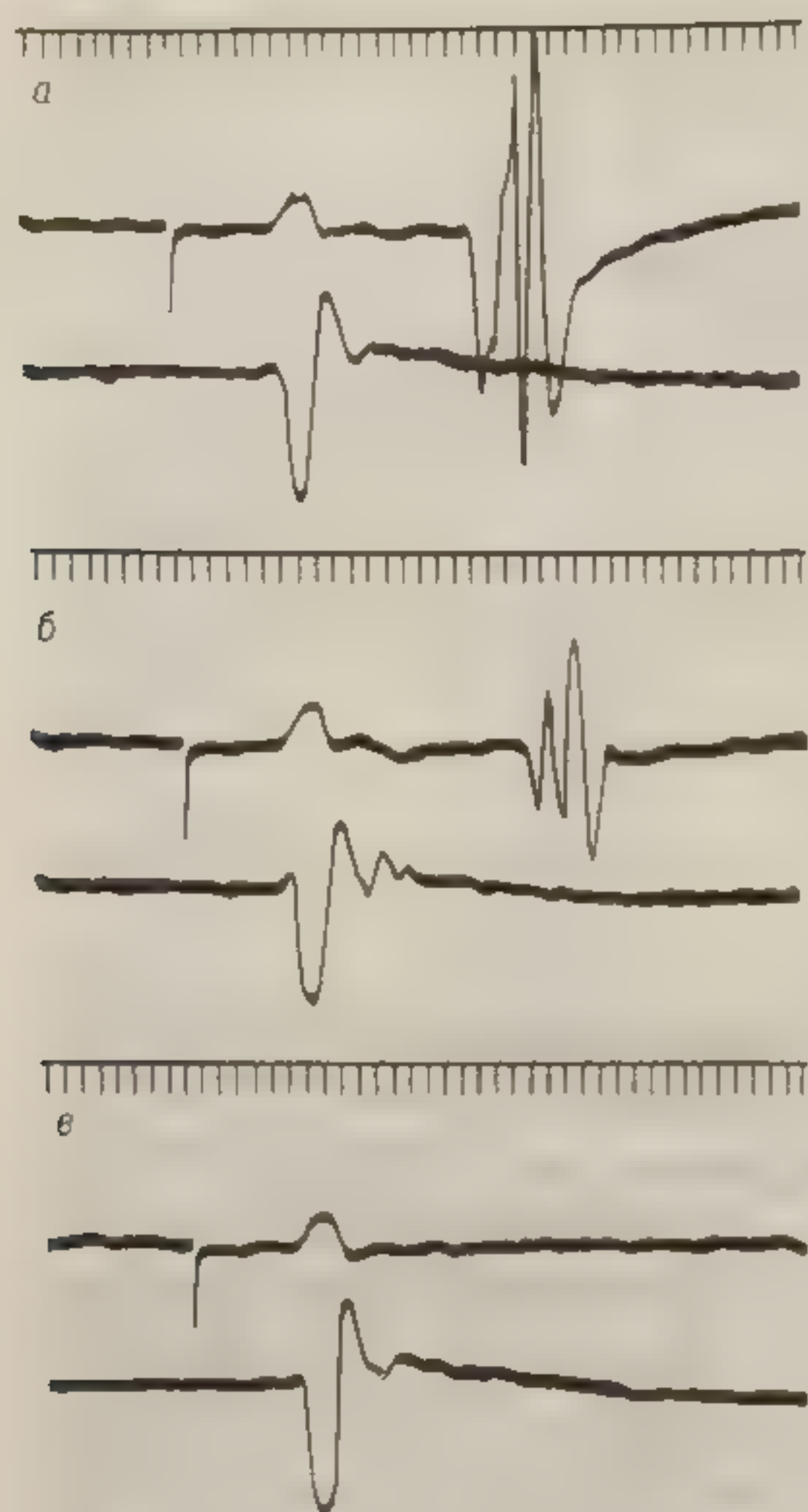
ВЛИЯНИЕ НЕЙРОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ПЕРЕДАЧУ ВОЗБУЖДЕНИЯ В РЕФЛЕКТОРНЫХ, ПРОЕКЦИОННЫХ И КОМИССУРАЛЬНЫХ (АССОЦИАТИВНЫХ) ПУТЯХ

В связи с тем что главным принципом интегративной функции центральной нервной системы является сочетанная деятельность многих нейронов, проблема влияния фармакологических веществ на межнейронную (синаптическую) передачу возбуждения имеет первостепенное значение для познания механизма их действия. В соответствии с важностью этой проблемы мы проводили систематические исследования по изучению влияния многих нейротропных веществ на синаптическую передачу возбуждения в различных проводящих путях. Поскольку скорость передачи возбуждения в синапсах является существенным критерием для оценки их физиологического состояния, мы измеряли время этой передачи в рефлексорных, проекционных и комиссуральных (ассоциативных) путях при действии разных нейротропных веществ.

Первоначально мы измеряли скрытый период флексорного рефлекса задней конечности кролика в опытах с механографической регистрацией сокращений мышц этой конечности в ответ на электрическое раздражение кожи стопы. При такой постановке опытов величина латентного периода под влиянием веществ, избирательно действующих на центральную нервную систему, отражает изменения центрального времени рефлекса, так как время проведения возбуждения по афферентным и эфферентным путям, а также латентное время рецепторов и время передачи импульсов с нервов на мышцы — практически постоянные величины. В частности, время нервно-мышечной передачи не изменяется даже под влиянием токсических доз наркотиков (В. В. Закусов, 1937). Таким же способом мы регистрировали скрытый период некоторых других рефлексов, например мигательного и дыхательного.

В дальнейшем мы перешли на электрофизиологический метод регистрации скрытого периода рефлексов, причем данные о влиянии фармакологических веществ на центральное время передачи возбуждения, полученные ранее с механографической регистрацией двигательной реакции, полностью подтвердились.

Много лет назад нами было показано, что скрытое время флексорного рефлекса задней конечности кролика изменяется под влиянием относительно очень малых доз или концентраций веществ как наркотического типа, так и стимулирующего. При этом первые вызывают увели-



Дозы аминазина, мг/кг	Скрытый период, мсек	
	А	Б
До введения	12	34,3
0,025	12	37,1
0,225	12	38,6
0,25	12	39,75
0,5	12	блок.
20,0	12	блок.

Рис. 8. Влияние аминазина на проведение возбуждения в сегментарных и надсегментарных путях (Н. А. Круглов, 1958).

В таблице — скрытый период рефлекторных разрядов в четырехглавой мышце через короткий (А) и длинный (Б) рефлекторные пути при одиночном раздражении контралатерального малоберцового нерва. Дробное введение аминазина с интервалами по 7 минут. Справа — осциллограммы из того же опыта. Верхняя запись на каждой осциллограмме — *m. quadriceps*; разряды через короткий и длинный пути; нижняя запись — *m. semitendinosus* раздражаемой стороны; а — контроль; б — после второй инъекции аминазина; в — после четвертой инъекции. Отметка времени — 2 мсек.

чение скрытого периода этого рефлекса, а вторые — уменьшение его. Минимальные дозы или концентрации, указанных веществ, при которых происходит изменение этой величины, составляют десятые или сотые доли токсических (В. В. Закусов, 1937, 1939а).

Влияние анальгетиков (морфин, текодин, фенадон, промедол) на скорость синаптического проведения на спинальном уровне изучал Н. А. Круглов (1957). Эта величина оценивалась по продолжительности латентного периода электрического ответа полусухожильной мышцы на афферентный стимул наносимый на малоберцовый нерв. Опыты проводились на люмбальных препаратах котов, обездвиженных путем децеребрации. Было установлено, что морфин, текодин, фенадон и промедол замедляют проведение возбуждения в центральном звене флексорного рефлекса, что проявляется увеличением латентного периода. Минимальные дозы исследованных веществ, вызывающие этот эффект, составляют 1 мг/кг для морфина и текодина, 0,5 мг/кг для промедола, 0,25 мг/кг для фенадона. Увеличение латентного периода, исходная величина которого в среднем была равна 12,1 мсек, после введения анальгетиков в указанных дозах достигало 0,5—1,5 мсек. Повторное введение препаратов в таких же дозах сопровождалось увеличением первоначального эффекта, однако лишь до определенного предела — 3,5 мсек.

По наблюдениям Н. А. Круглова (1958), морфин затрудняет также проведение возбуждения в тонических центрах среднего мозга, о чем он судил по латентному периоду перекрестного разгибательного рефлекса у децеребрированных котов (Liddel и Sherrington, 1923).

В отличие от анальгетиков нейролептики фенотиазинового ряда

(аминазин, мепазин), как показал Н. А. Круглов (1958), не оказывают влияния на проведение возбуждения в центрах моно- и полисинаптических рефлексов даже в очень больших дозах (30—40 мг/кг).

На тонические центры стволовой части головного мозга аминазин и мепазин оказывают депримирующее влияние, вызывая в малых дозах (0,025 мг/кг для первого и 0,125 мг/кг для второго) замедление проведения возбуждения, а при увеличении доз — полный блок (рис. 8).

Нами показано, что чувствительность синаптических контактов к наркотическим веществам колеблется в значительных пределах (В. В. Закусов, 1939б). Например, при измерении скрытого периода рефлексов, центры которых расположены на разных уровнях, оказалось, что наркотики проявляют активность в указанном отношении в неодинаковых количествах. Так, они увеличивают скрытый период флексорного рефлекса задней конечности кролика в значительно меньших концентрациях или дозах, чем те, которые необходимы для увеличения скрытого периода мигательного рефлекса и тем более рефлекса на дыхание (табл. 3):

ТАБЛИЦА 3

Наркотическое вещество	Минимальная концентрация или доза, при которой изменяется время			Наркотические концентрации или дозы
	флексорного рефлекса задней конечности	мигательного рефлекса	дыхательного рефлекса	
Хлороформ	2 мг/л	50 мг/л	70 мг/л	100 мг/л
Диэтиловый эфир	10 »	180 »	220 »	300 »
Хлоралгидрат	0,025 г/кг	0,35 г/кг	0,45 г/кг	0,5 г/кг
Уретан	0,05 »	1,2 »	2 »	2 »

Принимая во внимание, что, согласно современным представлениям, наркотические вещества в принципе распределяются в центральной нервной системе равномерно, следует признать, что синаптические контакты, принимающие участие в осуществлении спинальных рефлексов, обладают большей чувствительностью к наркотикам по сравнению с теми, которые обеспечивают передачу возбуждения в центрах мигательного рефлекса и рефлекса на дыхание, расположенных на уровне среднего или продолговатого мозга.

Неодинаковой чувствительностью синаптических контактов к наркотическим веществам, по-видимому, определяется последовательность подавления рефлекторной деятельности во время наркоза.

Убедительные данные о различной чувствительности синаптических контактов к фармакологическим веществам были получены А. В. Вальдманом (1951). Автор изучал влияние наркотиков, аналептиков и холинергических веществ на мигательный рефлекс, возникающий при раздражении разных рецепторных зон, а именно при световом раздражении

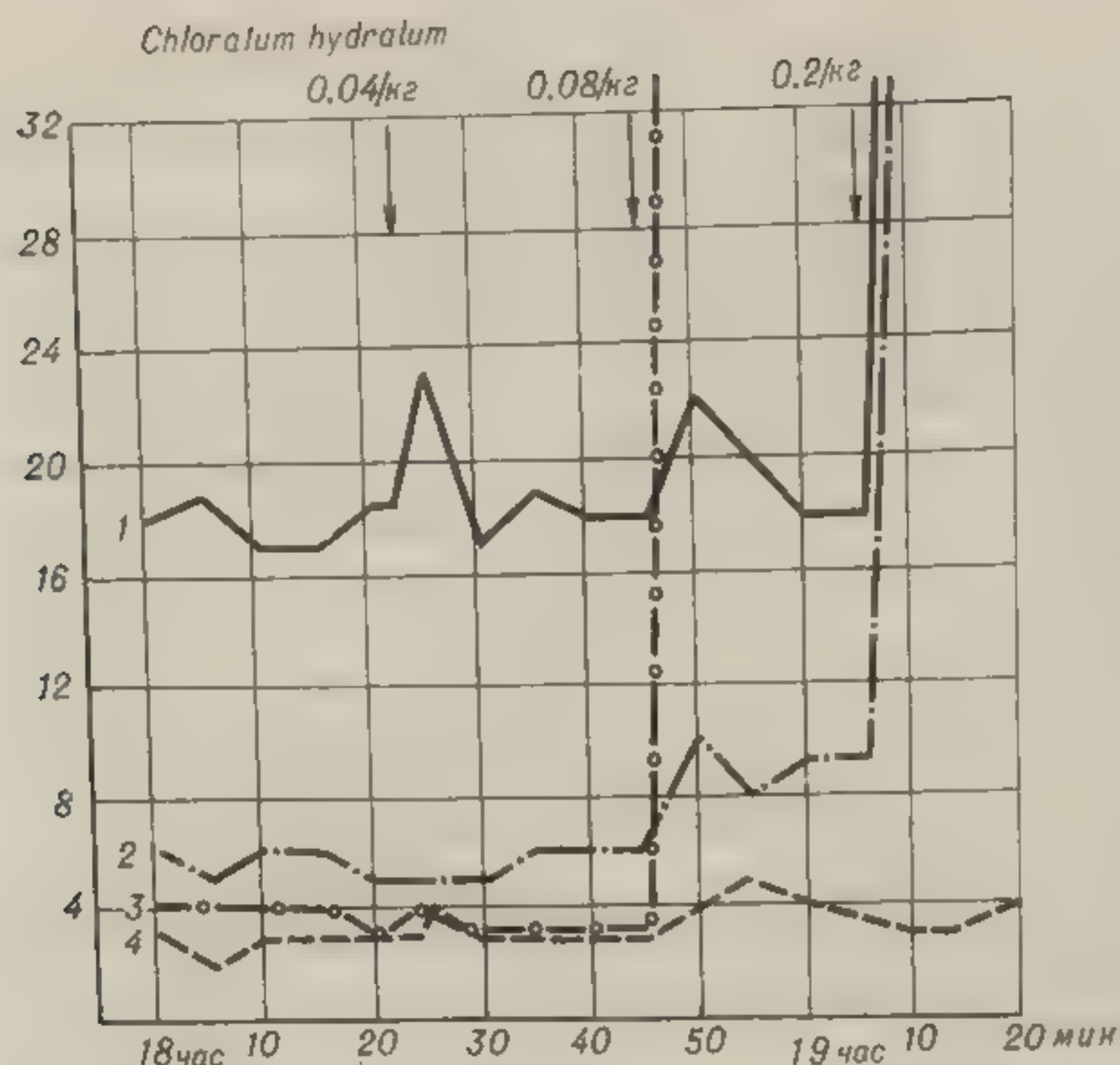


Рис. 9. Изменение скрытого периода мигательного рефлекса под влиянием хлоралгидрата (А. В. Вальдман, 1951).

1 — мигательный рефлекс на световое раздражение сетчатки; 2 — тактильное раздражение роговицы; 3 — электрическое раздражение конъюнктивы; 4 — двигательный ответ (смыкание век) при раздражении пирамидных путей. По горизонтали — время опыта, по вертикали — сотые доли секунды.

сетчатки, тактильном раздражении роговицы и электрическом раздражении конъюнктивы. Оказалось, что эти вещества неодинаково влияют на мигательный рефлекс в зависимости от того, какое рецепторное поле подвергается раздражению. Например, хлоралгидрат при световом раздражении сетчатки вызывает увеличение скрытого периода мигательного рефлекса в дозе 0,04 г/кг, а при тактильном раздражении роговицы или электрическом раздражении конъюнктивы — в дозе 0,4 г/кг (рис. 9). Так как во всех случаях происходит одна и та же двигательная реакция — сокращение круговой мышцы век, то во всех случаях возбуждаются одни и те же клетки ядра лицевого нерва, хотя нервные импульсы поступают к ним по разным афферентным путям. Следовательно, эти различия зависят от того, через какие синапсы нервные импульсы достигают мотонейронов.

По наблюдениям А. В. Вальдмана (1950), никотин угнетает коленный рефлекс и не угнетает перекрестного разгибательного рефлекса. Однако оба рефлекса проявляются одним и тем же движением, т. е. экстензией голени в коленном суставе, а следовательно, двигательные единицы этих рефлексов общие.

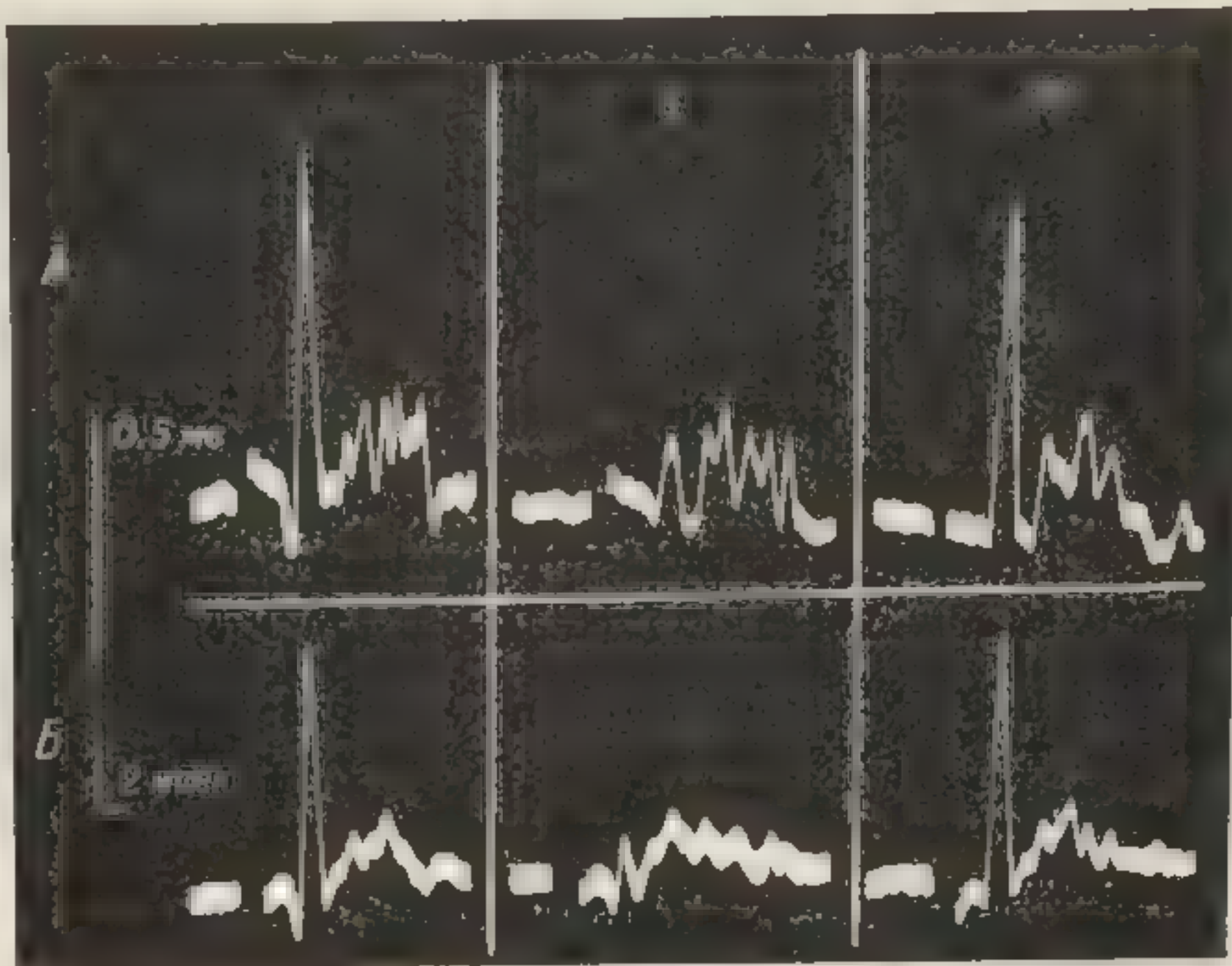
По опытам А. В. Вальдмана (1952), влияние наркотиков, аналептиков и холинергических веществ может проявляться по-разному при общих афферентных, но разных эфферентных путях. Так, скрытый период ипсилатерального сгибательного рефлекса и контралатерального разгибательного рефлекса задних конечностей, которые имеют общие афферентные, но разные эфферентные пути, изменяется при разных дозах перечисленных веществ.

Отмеченные различия во влиянии фармакологических веществ на указанные рефлекторные реакции можно объяснить только различной чувствительностью к ним соответствующих синаптических образований.

Очень наглядно различия в чувствительности центральных синапсов к веществу наркотического типа — оксибутирату натрия были показаны

Рис. 10. Моно- и полисинаптические потенциалы в передних корешках спинного мозга L_7-S_1 при супрамаксимальном раздражении глубокой ветви малоберцового нерва (А) и латеральной ветви икроножного нерва (Б) ипсилатеральной стороны (А. Е. Успенский, 1964).

I — фон; II — через 5 минут после введения оксибутирата натрия в дозе 50 мг/кг; III — спустя 1 час.



А. Е. Успенским (1964, 1965а, б). Он регистрировал у децеребрированных котов вызванные потенциалы моно- и полисинаптических рефлексов спинного мозга (флексорных и экстензорных), моно- и полисинаптических рефлексов, замыкающихся в ядрах тройничного нерва, т. е. на уровне стволовой части головного мозга (рефлекс закрывания пасти и язычно-челюстной рефлекс). Оказалось, что оксибутират натрия в дозе 20—40 мг/кг увеличивает время центральной синаптической задержки и уменьшает амплитуду моносинаптических рефлексов спинного мозга, не изменяя при этом течения спинномозговых полисинаптических рефлексов (рис. 10). С повышением дозы до 80—100 мг/кг моносинаптические потенциалы подавляются полностью, а полисинаптические начинают заметно угнетаться. Резкое подавление полисинаптических рефлексов спинного мозга наступает при дозе 250 мг/кг.

Моносинаптический рефлекс закрывания пасти оказался нечувствительным к оксибутирату натрия (рис. 11, Б). Так, при супрамаксимальном раздражении амплитуда потенциалов не изменялась даже при дозе препарата в 2 г/кг, т. е. в дозе, которая в 100 раз превышает дозу, достаточную для отчетливого угнетения моносинап-



Рис. 11. Полисинаптический язычно-челюстной рефлекс (А) и моносинаптический рефлекс закрывания пасти (Б) (А. Е. Успенский, 1964).

I — фон; II — через 5 минут после введения оксибутирата натрия в дозе 400 мг/кг; III — спустя 4 часа.

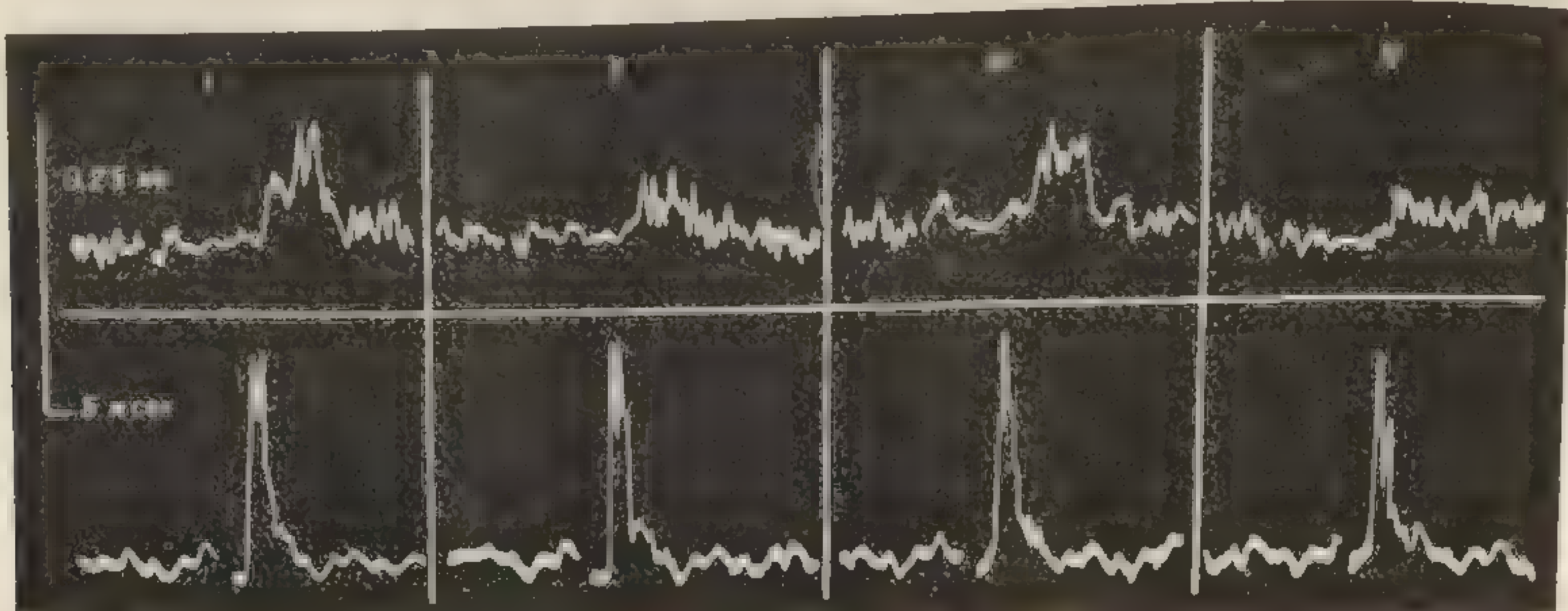


Рис. 12. Полисинаптические разряды, регистрируемые с диафрагмального нерва (верхние осциллограммы) и блуждающего нерва (нижние осциллограммы) при супрамаксимальном раздражении верхнего гортанного нерва в одном эксперименте (А. Е. Успенский, 1964).

I — фон; II — через 5 минут после введения оксибутирата натрия в дозе 100 мг/кг; III — спустя 2 часа после введения; IV — через 5 минут после повторного введения оксибутирата натрия в дозе 300 мг/кг.

тического спинального рефлекса. Полисинаптический язычно-челюстной рефлекс заметно угнетался при дозе оксибутирата натрия 200—250 мг/кг, что проявлялось увеличением времени синаптической задержки и снижением амплитуды вызванных потенциалов (рис. 11, А). В больших дозах (400—600 мг/кг) препарат вызывал более выраженное угнетение язычно-челюстного рефлекса.

Неодинаковая чувствительность полисинаптических рефлексов, замыкающихся на разных уровнях, к оксибутирату натрия была показана А. Е. Успенским также при исследовании полисинаптических рефлексов, регистрируемых с диафрагмального и блуждающего нервов при раздражении верхнего гортанного нерва. Рефлекс, в осуществлении которого

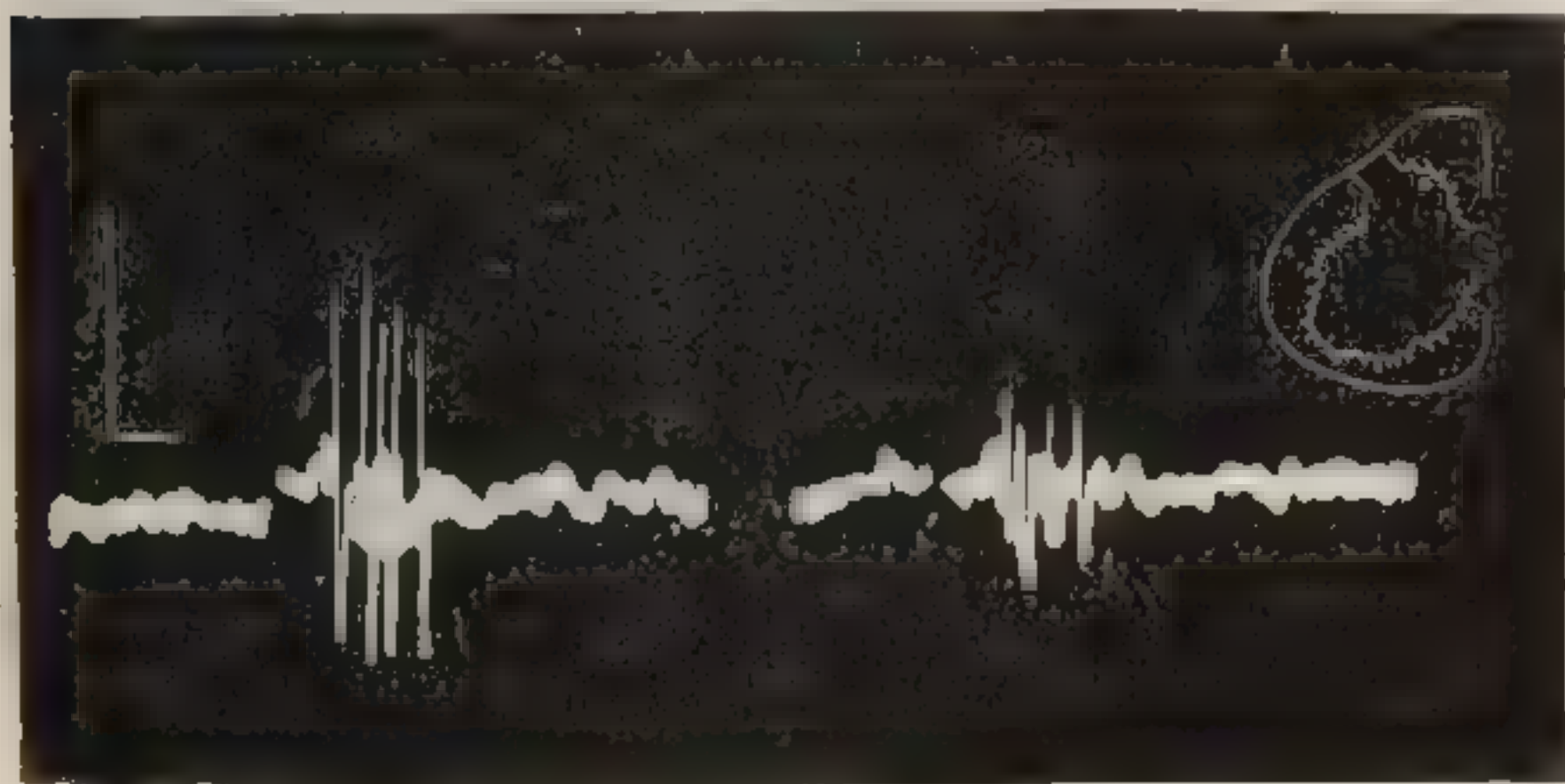


Рис. 13. Влияние оксибутирата натрия на вызванные разряды вставочных нейронов заднего рога при раздражении седалищного нерва (В. М. Булаев, 1967).

I — до введения препарата; 2 — через 5 минут после введения оксибутирата натрия в дозе 12 мг/кг. Калибр 500 мкВ. Отметка времени — 5 мсек. На схеме (справа) поперечника спинного мозга точкой указана локализация кончика электрода. Опыт на кошке, обездвиженной труксилонием (спинной мозг перерезан на уровне нижних грудных сегментов).

участвует диафрагмальный нерв, замыкается в области продолговатого мозга и в верхних грудных сегментах спинного мозга, тогда как центральное звено рефлекса, регистрируемого с блуждающего нерва, ограничивается пределами продолговатого мозга.

В этих случаях оксибутират натрия в дозе 50—100 мг/кг вызывал отчетливое угнетение вызванных потенциалов, регистрируемых с диафрагмального нерва, не влияя на рефлекторные разряды в блуждающем нерве (рис. 12). Угнетение вызванных потенциалов в блуждающем нерве наблюдалось только при применении препарата в дозе 200—300 мг/кг и выше.

Таким образом, оксибутират натрия подавляет спинальные моно- и полисинаптические рефлексы сильнее, чем рефлексы на уровне стволовой части головного мозга.

Неодинаковое влияние наркотиков (оксибутират натрия, виадрил, гексенал) на нейроны поли- и моносинаптических спинальных путей было показано В. М. Булаевым (1967), применявшим для этой цели микроэлектродный метод. Он регистрировал у спинальных кошек внеклеточно вызванные потенциалы в двигательных и вставочных нейронах спинного мозга, расположенных на уровне L_1 — S_1 . Наиболее чувствительными к действию указанных наркотиков оказались вставочные нейроны задних рогов, входящие в состав полисинаптических путей. Нейроны моносинаптических рефлекторных путей спинного мозга более чувствительны к оксибутирату натрия, чем к виадрилу и гексеналу. Так, оксибутират натрия полностью подавляет проведение в моносинаптической дуге в дозе, которая составляет 30—40% от наркотической (рис. 13), а гексенал и виадрил такой же эффект вызывают в дозе, составляющей 70—80% от наркотической (рис. 14).

Как правило, рефлексы, возникающие при раздражении интероцепторов, отличаются большей устойчивостью к фармакологическим воздействиям по сравнению с теми, которые вызываются стимуляцией экстероцепторов. Например, по данным Н. В. Кавериной (1951), вещества с наркотическим типом действия (мединал, уретан) оказывают очень слабое влияние на рефлекторные реакции кровообращения и дыхания при механическом раздражении (раздувание) толстого кишечника, мочевого пузыря и каротидного синуса (повышение давления в изолированном

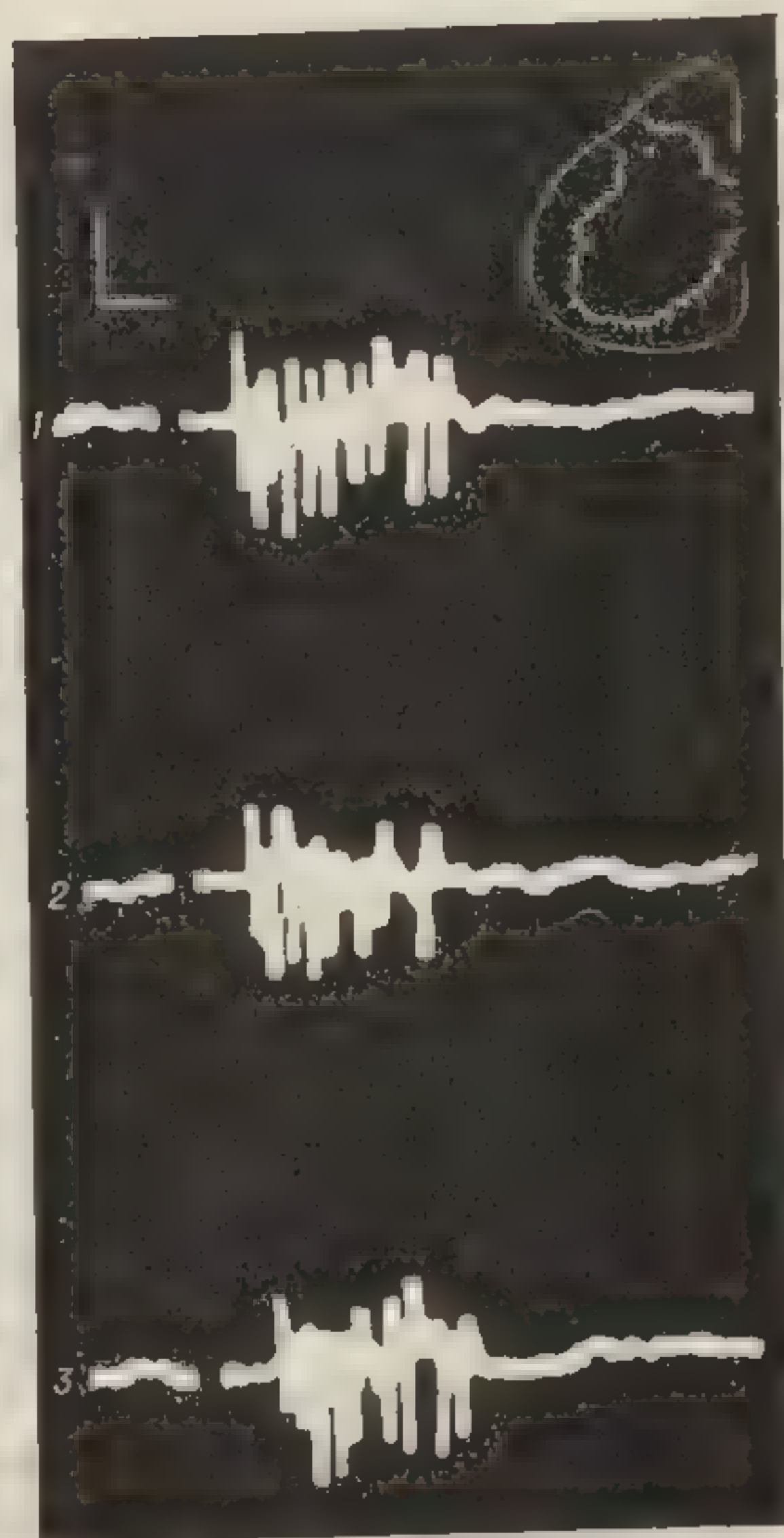


Рис. 14. Влияние гексенала на вызванные ответы вставочных нейронов заднего рога при раздражении седалищного нерва (В. М. Булаев, 1967).

1 — до введения препарата; 2 — через 3 минуты после введения гексенала в дозе 2 мг/кг; 3 — через 12 минут. Калибр 500 мкв. Отметка времени — 4 мсек. На схеме (справа) поперечника спинного мозга точкой указана локализация кончика электрода. Опыт на кошке, обездвиженной труксенолоном (спинной мозг перерезан на уровне нижних грудных сегментов).

каротидном синусе или зажатие общей сонной артерии). Для угнетения этих рефлексов необходимы дозы перечисленных веществ, при которых наступает расстройство кровообращения и дыхания. В частности, мединал вызывает угнетение сосудистых рефлексов на 50% в дозе, составляющей $\frac{1}{2}$ смертельной, а уретан при этих условиях совсем не угнетает сосудистых рефлексов. Более сильное влияние наркотические вещества оказывают на дыхательные рефлексы, однако для угнетения последних требуются значительные дозы этих веществ.

Анальгетические вещества (морфин, текодин, фенадон, промедол) не подавляют полностью рефлекторных изменений артериального давления и дыхания, возникающих при закрытии просвета коронарных артерий (М. Ю. Ладинская, 1959). Таким образом, даже при глубоком наркозе могут возникать рефлекторные реакции со стороны органов кровообращения и дыхания.

Более интенсивное влияние на висцеральные рефлекторные реакции оказывают нейролептики и в том числе алкалоиды раувольфии. По наблюдениям Н. В. Кавериной и Е. С. Миловидовой (1956), алкалоиды раувольфии угнетают рефлексы на кровяное давление и дыхание с механорецепторов различных рецепторных полей (каротидного синуса, толстого кишечника и мочевого пузыря), хеморецепторов перикарда, а также с центральных отрезков блуждающего и большеберцового нервов. Наиболее чувствительны к действию алкалоидов раувольфии рефлексы с механорецепторов каротидного синуса и центрального отрезка блуждающего нерва, а наименее чувствительны рефлексы с афферентных волокон большеберцового нерва. Таким образом, рефлексы, центральные звенья которых расположены на уровне спинного мозга, более устойчивы к алкалоидам раувольфии, чем рефлексы, центральные звенья которых расположены на уровне продолговатого мозга. Следовательно, соответствующие синаптические образования проявляют неодинаковую чувствительность к алкалоидам раувольфии. Авторы полагают, что угнетение вегетативных рефлексов алкалоидами раувольфии связано с их влиянием на центры регуляции кровообращения, расположенные выше продолговатого мозга, так как у децеребрированных животных угнетающее влияние алкалоидов раувольфии на интероцептивные рефлексы выражено значительно слабее, чем у животных, находящихся под наркозом. Что касается влияния артериального давления на указанные рефлекторные реакции при действии алкалоидов раувольфии, то, как показали контрольные опыты, этот фактор в данном случае существенного значения не имеет. Такое мнение совпадает с литературными сведениями по этому вопросу (Plummer et al., 1954; Schneider, 1954).

Весьма устойчивы к фармакологическим веществам рефлексы с органов дыхания, являющихся обширным рецепторным полем. Подробные сведения по этому вопросу приводятся в работах З. Н. Ивановой (1953, 1956, 1960). Она изучала влияние многих нейротропных веществ с депримирующим типом действия (наркотиков, анальгетиков, транквилизаторов и др.) на сосудистые рефлексы с нижних и верхних дыхательных путей, с сосудов малого круга кровообращения, области корня

легкого и париетальной плевры. Наркотические вещества (гексенал, нембутал, уретан) в дозах, обеспечивающих глубокий наркоз, предупреждают появление рефлексов при раздражении (аммиаком) верхних дыхательных путей как со стороны органов кровообращения, так и дыхания. Это свидетельствует о подавлении указанными наркотиками передачи возбуждения в синапсах ядер тройничных нервов. Рефлекторные реакции, возникающие при раздражении нижних дыхательных путей, угнетаются различными наркотическими веществами не в одинаковой степени. В то время как гексенал и нембутал в наркотических дозах почти полностью подавляют весь комплекс этих реакций, уретан почти не оказывает на них влияния. Анальгетики (морфин, промедол) и аминазин удлиняют экспираторную остановку дыхания и сердечно-сосудистые реакции при раздражении верхних дыхательных путей. На рефлексы с нижних дыхательных путей морфин не оказывает влияния, а промедол, хотя и немного, угнетает их.

Аминазин предупреждает рефлексы со стороны органов кровообращения и дыхания при раздражении нижних дыхательных путей.

Аналогичные результаты были получены в опытах с изучением влияния тех же веществ на дыхательные и сердечно-сосудистые рефлексы, возникающие с сосудов малого круга кровообращения. Раздражающий агент (активная сыворотка крупного рогатого скота, парахлорфенил и гуанидин или вератрин) в этих опытах вводили или в сосуды изолированной от общего кровообращения доли легкого, или в правое предсердие. Барбитураты, особенно нембутал и барбамил, угнетают весь комплекс рефлекторных реакций. Гексенал оказывает в этом направлении более слабый и менее постоянный эффект. Уретан усиливает рефлекторные изменения кровообращения и дыхания в этих условиях. Из анальгетиков морфин не влияет на рефлекторные реакции кровообращения или усиливает их, а промедол несколько ослабляет эти реакции. Аминазин угнетает как сердечно-сосудистые, так и дыхательные рефлексы, возникающие с сосудов малого круга кровообращения.

Депрессорные реакции при механическом или электрическом раздражении области корня легких отличаются устойчивостью к наркотическим веществам и анальгетикам, но подавляются аминазином. Прессорные рефлексы с париетальной плевры подавляются наркотическими веществами и ослабляются аминазином; анальгетики на них заметного влияния не оказывают.

При анализе приведенных материалов нетрудно выявить общие закономерности во влиянии нейротропных веществ на рефлекторные реакции органов кровообращения и дыхания при раздражении разных рецепторных зон. Так, рефлексы со стороны органов кровообращения и дыхания, возникающие при раздражении верхних дыхательных путей, т. е. в ответ на афферентные импульсы, поступающие по волокнам тройничных нервов в ростральную часть ретикулярной формации мозгового ствола, подавляются уретаном и барбитуратами в наркотических дозах. Анальгетики и аминазин «облегчают» экспираторную остановку дыхания и удлиняют сердечно-сосудистые реакции. Рефлексы с нижних дыхательных путей, а также с сосудов малого круга кровообращения

вагусного происхождения, замыкающиеся в каудальном отделе ретикулярной формации мозгового ствола, полностью подавляются нембуталом, барбиталом, аминазином, слабее — гексеналом и промедолом, но совсем не угнетаются морфином и уретаном. Депрессорные реакции с области корня легкого отличаются от рефлексов вагусной природы устойчивостью к наркотическим веществам и анальгетикам, однако угнетаются аминазином. Прессорные рефлексы с париетальной плевры, первичные центральные звенья которых находятся в спинном мозге, подавляются наркотическими веществами, ослабляются аминазином и не изменяются анальгетиками (табл. 4):

ТАБЛИЦА 4

Вещество	Рецепторная зона					
	Верхний отдел дыха- тельных путей	Глубо- кие дыха- тельные пути	Сосуды легких	Сосуды легких	Область корня легкого	Парие- тальная плевра
	Кролики			Кошки		
Уретан	●	◐		△	◐	●
Гексенал	●	●	●	●	◐	●
Барбитал или нембутал	●	●	●	●	◐	●
Морфин	▲	△	△	▲	○	○
Промедол	▲	◐△	◐△	◐▲	○	○
Аминазин	▲	◐	◐	◐	◐	◐

- — подавление рефлексов на 60-100%
- ◐ — подавление рефлексов на 20-50%
- ▲ — облегчение экспирации и брадикардии
- △ — облегчение экспирации
- — без изменений

Таким образом, отмеченные закономерности во влиянии центральных нейротропных веществ на рефлекторные изменения кровообращения и дыхания определяются локализацией первичных центральных звеньев соответствующих рефлекторных дуг и соответственно этому особенностями синаптической передачи нервного возбуждения.

Значительная разница в чувствительности к фармакологическим веществам имеется между синапсами рефлекторных (афферентных) и нисходящих (пирамидных) путей. Еще Koll (1936) показал, что синапсы между аксонами пирамидных путей и мотонейронами спинного мозга отличаются от синапсов, обеспечивающих связь с ними афферентных путей, поскольку пробуждающий эффект стрихнина по отношению

к наркотикам сильнее проявляется при стимуляции афферентных нервов, чем при стимуляции двигательной зоны коры головного мозга, а пробуждающий эффект кардиазола по отношению к наркотикам сильнее проявляется при стимуляции двигательной зоны коры головного мозга, чем при стимуляции афферентных путей. Это обстоятельство привело Koll к заключению, что точки приложения действия стрихнина расположены дорсальнее от устья пирамидных путей, а точки приложения действия кардиазола — вентральнее.

Мы исследовали влияние веществ депримирующего (хлоралгидрат, уретан, мединал) и стимулирующего (стрихнин, коразол) типа на передачу возбуждения с пирамидных путей на мотонейроны спинного мозга (В. В. Закусов, 1948). Опыты проводились на кроликах с применением метода механографической регистрации двигательной реакции задней конечности при электрическом раздражении моторной зоны коры головного мозга. Было установлено, что указанные наркотики блокируют передачу возбуждения с пирамидных путей на мотонейроны спинного мозга в дозах, которые в $1\frac{1}{2}$ —2 раза меньше тех, при которых наблюдается увеличение времени передачи возбуждения на мотонейроны спинного мозга при раздражении афферентных путей (табл. 5):

ТАБЛИЦА 5

Вещество	Минимальные дозы, г/кг	
	блокирующие передачу импульсов с пирамидных путей	вызывающие удлинение скрытого периода флексорного рефлекса задней конечности
Хлоралгидрат	0,015	0,02
Уретан	0,025	0,05
Мединал	0,015	0,03

При усилении раздражения двигательной зоны коры головного мозга двигательная реакция может быть получена на фоне действия этих веществ. Даже при полном наркозе, когда раздражением афферентных путей вызвать рефлекторную двигательную реакцию не удастся, при раздражении моторной зоны коры головного мозга получить двигательную реакцию возможно, если интенсивность раздражения достаточно велика. Позднее эти данные нашли подтверждение в исследованиях Е. К. Аганянца и В. М. Бенсмана (1965), которые показали, что диэтиловый эфир, сильно понижая рефлекторную возбудимость спинного мозга, мало влияет на двигательную реакцию при раздражении коры головного мозга.

Таким образом, надо думать, что синапсы между пирамидными аксонами и мотонейронами спинного мозга более чувствительны к наркотикам, чем синапсы, обеспечивающие контакт мотонейронов с афферентными путями. Эти различия, по-видимому, зависят от того, что пер-

вые — образования, филогенетически более поздние, чем вторые. Тот факт, что при усилении раздражения моторной зоны коры головного мозга двигательная реакция возникает даже при действии наркотиков в больших дозах, когда путем раздражения афферентных путей вызвать ее не удастся, следует объяснить условиями иррадиации возбуждения, которая в первом случае осуществляется легче, чем во втором.

В противоположность наркотикам аналептики уменьшают время передачи возбуждения с пирамидных путей на мотонейроны спинного мозга. При этом коразол оказывает более выраженное влияние на эту передачу, чем стрихнин. Так, последний облегчает передачу возбуждения с пирамидных путей на мотонейроны в тех же дозах, в которых он вызывает аналогичный эффект при раздражении афферентных путей, а коразол — в 2 раза меньших (табл. 6):

ТАБЛИЦА 6

Вещество	Максимальные дозы, г/кг	
	облегчающие передачу импульсов с пирамидных путей	вызывающие укорочение скрытого периода флексорного рефлекса задней конечности
Стрихнин	0,00001	0,00001
Коразол	0,005	0,01

Большого внимания заслуживает проблема влияния фармакологических веществ на проведение возбуждения в афферентных путях, так как по ним в центральную нервную систему поступает вся информация, чем в значительной степени определяется общий уровень нервной деятельности. Как было показано В. С. Галкиным (1933) в лаборатории И. П. Павлова, собаки, лишенные дистантной рецепции, почти перманентно (23 часа в сутки) находятся в сонном состоянии. Значение афферентной импульсации для активности коры электрофизиологическим методом впервые было показано Bremer (1935, 1936a, b) в условиях перерезки мозга на разных уровнях.

Проведение возбуждения по афферентным путям изучено довольно подробно. Впервые Adrian (1926) наблюдал электрические потенциалы в нервах при стимуляции их окончаний. В дальнейшем электрофизиологическим методом вызванных потенциалов было показано переключение соматических и висцеральных афферентных путей в спинном мозге (Р. А. Дуринян, 1965), в таламических центрах (Patton и Amassian, 1951; Aidar et al., 1952; McLeod, 1956, 1958) и были описаны корковые проекции афферентных путей, т. е. сенсорные поля коры головного мозга (Marshall et al., 1937, 1941; Baily и Bremer, 1938; Forbes и Morison, 1939; Adrian, 1941; Woolsey и Fairman, 1946; Downman, 1951; Amassian, 1951).

Центральные афферентные пути по морфологическим и физиологическим особенностям принято разделять на две категории. Одни из них обозначают как специфические, лемнiskовые, латеральные, или классические, другие называют неспецифическими, экстралемнiskовыми, медиальными, или диффузными.

Специфические восходящие пути всех видов чувствительности переключаются в специфических ядрах таламических структур и имеют проекции в специфических зонах коры. По ним проводятся дискретные импульсы определенной модальности и локализованности. При поступлении афферентных импульсов в кору головного мозга по специфическим путям в соответствующих проекционных зонах возникают потенциалы, которые представляют собой так называемый первичный ответ.

Неспецифические афферентные пути, образующиеся за счет коллатералей специфических путей, входят в состав ретикулярной формации мозгового ствола. Передача возбуждения от ретикулярной формации к коре головного мозга осуществляется через неспецифические ядра таламических структур или через экстраталамические пути. По неспецифическим афферентным путям проводятся импульсы, не имеющие определенной качественной характеристики, и через них осуществляется общее активирующее влияние ретикулярной формации на деятельность коры головного мозга.

Наркотические вещества сравнительно слабо влияют на проведение возбуждения по специфическим афферентным путям. Поэтому электрические потенциалы в указанных путях во время наркоза не подавляются, и в коре головного мозга может возникать первичный ответ, хотя и в измененной форме.

Первичный ответ в различных проекционных зонах коры головного мозга изменяется под влиянием наркотиков неодинаково. В порядке убывающей чувствительности к ним эти зоны располагаются в следующей последовательности: вестибулярная, зрительная, слуховая и зона кожной чувствительности (Mickle и Ades, 1952; А. И. Ройтбак, 1955).

Различные наркотические вещества оказывают неодинаковое влияние на корковые первичные ответы. Например, при действии барбитуратов первичный ответ изменяется в меньшей степени, чем при действии диэтилового эфира (А. Arduini и М. Arduini, 1954; Brazier, 1954). Более выраженное влияние наркотические вещества оказывают на проведение возбуждения по неспецифическим афферентным путям. Угнетающее влияние наркотических веществ на ретикулярную формацию впервые было показано French с соавторами (1953а, б).

Характерной чертой действия наркотических веществ является ослабление активирующего влияния ретикулярной формации на деятельность коры головного мозга. После обстоятельных исследований Magoun и его сотрудников по изучению структуры и функции ретикулярной формации межучного, среднего и продолговатого мозга внимание многих авторов было привлечено к этой проблеме; ей посвящено значительное число обзоров и монографий (А. Бродал, 1960; Дж. Ф. Росси и Л. Цанкетти, 1960; Г. Мэгун, 1960; Г. Г. Джаспер и др., 1962; С. П. Нарикашвили, 1962; Т. С. Наумова, 1963).

Как показал Magoun, ретикулярная формация стволовой части головного мозга является важным неспецифическим механизмом, оказывающим активирующее и тормозное влияние на деятельность центральной нервной системы в разных направлениях: каудально — на спинной мозг, воздействуя как на рефлекторную, так и на другие виды спинальных функций; рострально — на гипоталамические и гипофизарные механизмы, через которые она влияет на висцеральные и эндокринные функции, на структуры промежуточного и лимбического мозга, где формируются эмоциональные и мотивационные реакции и, наконец, на кору полушарий мозга, которая, будучи тесно связана с образованиями зрительного бугра и базальными ганглиями, управляет высшими сенсорными, моторными и интеллектуальными процессами.

Таким образом, ретикулярная формация стволовой части головного мозга имеет функциональные связи со многими отделами центральной нервной системы и может оказывать влияние на уровень их активности, снижая или повышая его. В частности, она оказывает стимулирующее или депримирующее влияние на многие виды двигательных рефлексов, мышечный тонус, передачу центральных афферентных импульсов, принимает участие в регуляции активности гипофизарно-адренокортикальной системы и лимбического мозга, играющих первостепенную роль в формировании эмоций ярости, страха, боли, удовольствия, имеет отношение к регуляции бодрствования и сна, обеспечивает определенный уровень активности коры головного мозга.

Можно считать доказанным, что действие различных фармакологических веществ сопровождается явлениями, которые свидетельствуют об изменении деятельности ретикулярной формации. Еще Moguzzi и Magoun (1949) высказали предположение, что барбитураты блокируют ретикулярные пути. На основании того, что диэтиловый эфир и барбитураты блокируют электроэнцефалографическую реакцию пробуждения при раздражении ретикулярной формации и подавляют вызванные потенциалы в ретикулярной формации при раздражении афферентных соматических нервов, French и соавторы (1953a) пришли к выводу, что угнетение ретикулярной формации имеет большое значение в механизме развития наркоза. В дальнейшем действие наркотических веществ на ретикулярную формацию было подтверждено рядом авторов (Killam, 1962), хотя Longo и Silvestrini (1958) полагают, что наркоз не обязательно связан с угнетением ретикулярной формации, так как при действии наркотических веществ параллелизма между блокадой ретикулярной формации и синхронизацией ЭЭГ не имеется.

Влияние многих нейролептиков фенотиазинового ряда и прежде всего хлорпромазина (аминазина), психостимуляторов, например фенамина, на нервную деятельность несомненно связано с их действием на ретикулярную формацию стволовой части головного мозга. Подробные сведения по фармакологии ретикулярной формации содержатся в серии монографий под редакцией А. В. Вальдмана (1958, 1961, 1963).

После того как было найдено, что нейролептики фенотиазинового ряда угнетают реакцию пробуждения ЭЭГ и вызванные потенциалы в коре головного мозга, сложилось представление о том, что механизм дейст-

влия этих веществ состоит в блокировании афферентной импульсации в ретикулярной формации, в связи с чем ослабляется ее стимулирующее влияние на высшую нервную деятельность. Из производных фенотиазина в этом плане наиболее подробно изучен хлорпромазин (аминазин). Некоторые авторы считают, что хлорпромазин вызывает угнетение ретикулярной формации первично (Hiebel et al., 1954; Bovet et al., 1957; Martin et al., 1958; de Maar et al., 1958), однако другие полагают, что хлорпромазин оказывает депримирующее влияние на ретикулярную формацию вторично, путем воздействия на таламические образования (Monnier и Gangloff, 1956; Monnier, 1957; Monnier и Krupp, 1959).

По данным Crismon (1967), хлорпромазин вызывает ослабление биоэлектрической активности в коре головного мозга, увеличивает порог и уменьшает продолжительность реакции пробуждения при стимуляции периферических нервов или мезэнцефалической ретикулярной формации. При этом он не оказывает влияния на вызванные потенциалы в специфических полях коры при периферическом раздражении и не изменяет прямой возбудимости коры. Высокую чувствительность к хлорпромазину проявляют структуры так называемого висцерального мозга: гипоталамус и лимбические образования. Хлорпромазин блокирует реакцию пробуждения при раздражении гипоталамуса, ослабляет медленные потенциалы и усиливает быстрые потенциалы в гиппокампе, вызывает судорожную активность в миндалевидном комплексе.

Механизм действия алкалоидов раувольфии также связан с функциями ретикулярной формации. Однако при действии резерпина, несмотря на выраженные изменения в поведении, отчетливых и постоянных изменений в ЭЭГ не происходит (Schneider и Earl, 1954a, b; Rinaldi и Himwich, 1955). При этом надо иметь в виду, что под влиянием резерпина возникают значительные нарушения в метаболизме моноаминов, что может отражаться на ЭЭГ.

Из стимуляторов нервной деятельности с достоверностью доказано, что амфетамин (фенамин) вызывает реакцию пробуждения ЭЭГ, оказывая прямое действие на адренергические структуры ретикулярной формации ствола головного мозга (Hiebel et al., 1954; Bradley и Elkes, 1957; Longo и Silvestrini, 1957a, b; Monnier, 1957; Capon, 1959, 1960).

Анальгетики на проведение возбуждения по специфическим афферентным путям, по-видимому, не оказывают влияния, так как первичные ответы в соматосенсорной области коры головного мозга при раздражении седалищного нерва не подавляются морфином (Fujita et al., 1953; А. В. Вальдман, 1961; Л. Н. Сеницын, 1961, 1962). Однако первичные ответы в соматосенсорной области коры головного мозга при раздражении висцеральных нервов (чревного, диафрагмального, нижнего сердечного) подавляются морфином, причем одновременно исчезают вызванные потенциалы в таламических переключающих ядрах и спино-таламическом тракте. В связи с этим можно полагать, что афферентные висцеральные пути блокируются морфином на более низком уровне, возможно, в спинном мозге (Fujita et al., 1954).

На неспецифические афферентные пути и ретикулярную формацию стволовой части головного мозга анальгетики оказывают выраженное влия-

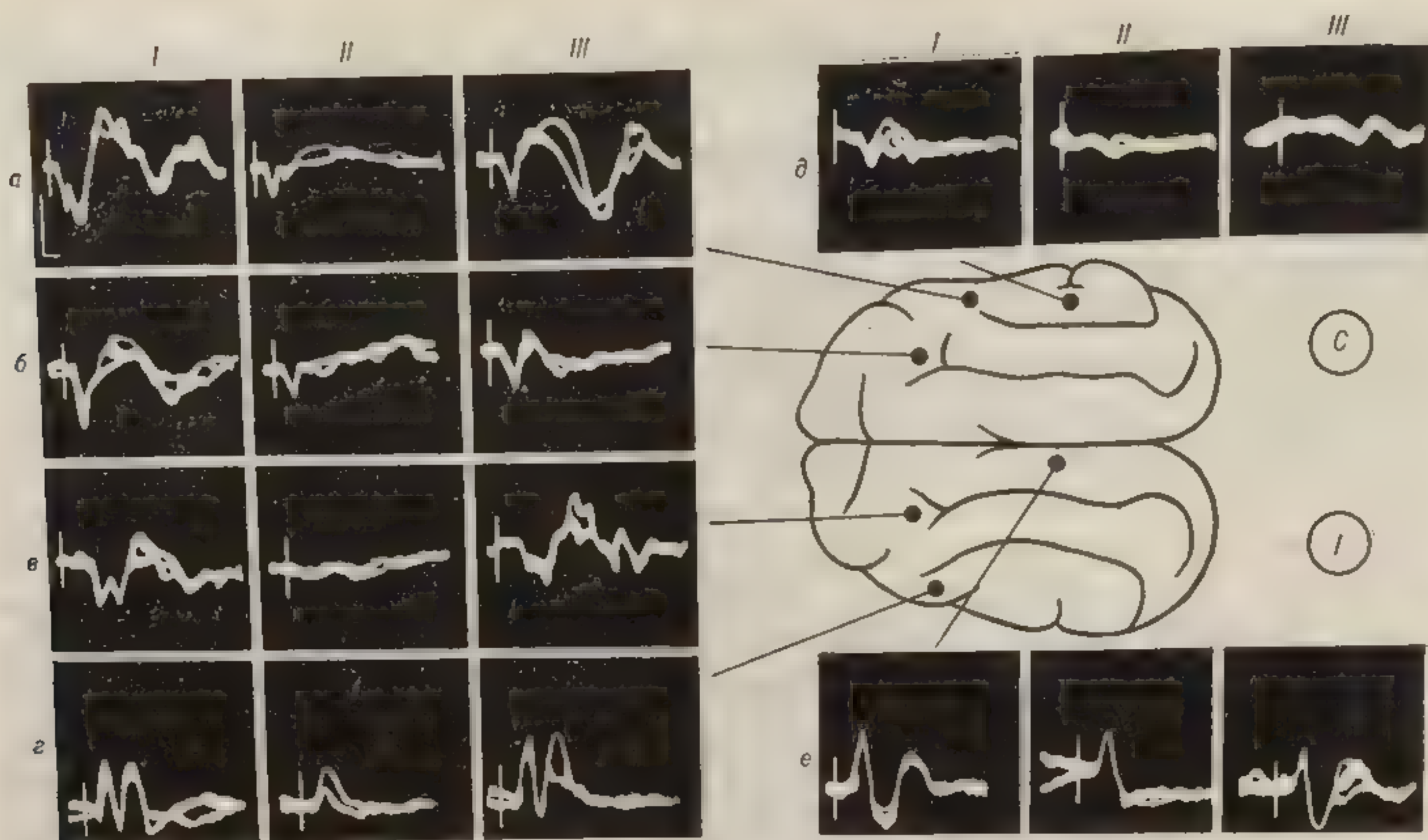


Рис. 15. Влияние оксибутирата натрия на потенциалы коры больших полушарий, вызванные раздражением чревного нерва одиночными супрамаксимальными стимулами (В. В. Чурюканов, 1967).

а — вторая зона соматовисцеральной чувствительности контралатерального полушария; б — первая зона соматовисцеральной чувствительности контралатерального полушария; в — первая зона соматовисцеральной чувствительности ипсилатерального полушария; г — вторая зона соматовисцеральной чувствительности ипсилатерального полушария; д — область gyrus suprasylvius medius контралатерального полушария; е — область gyrus lateralis ипсилатерального полушария. I — до введения вещества; II — через 10 минут после введения вещества (350 мг/кг); III — через 4½ часа после введения вещества. Вертикальная линия — 100 мкв, горизонтальная линия — 10 мсек. с — контралатеральное полушарие по отношению к раздражаемому нерву; I — ипсилатеральное полушарие по отношению к раздражаемому нерву.

яние. Так, реакция активации ЭЭГ при раздражении седалищного нерва и стимуляции мезэнцефалической ретикулярной формации полностью подавляется морфином (Fujita et al., 1953; Silvestrini и Longo, 1956; McKenzie и Beeshey, 1962). Морфин уменьшает реактивные потенциалы ретикулярной формации среднего мозга при раздражении седалищного нерва (Л. Н. Синицын, 1961). Ответные потенциалы в коре головного мозга, обонятельном мозге и таламусе при раздражении ретикулярной формации среднего мозга под влиянием морфина снижаются (Gangloff и Monnier, 1957). По наблюдениям тех же авторов, десинхронизация ЭЭГ, возникающая в ответ на прямое электрическое раздражение ретикулярной формации среднего мозга, значительно ослабляется.

В этом плане интерес представляют исследования, выполненные В. В. Чурюкановым (1966, 1967), который изучал влияние разных наркотиков, анальгетиков и транквилизаторов на проведение возбуждения в проекционных путях от чревного и седалищного нерва. Он регистрировал у котов, обездвиженных труксилонием, вызванные потенциалы в зоне соматовисцеральной чувствительности коры головного мозга (первая и вторая зоны, ассоциативное поле париетальной доли, средняя супрасильвиева извилина), ядрах таламуса (специфическом переключа-

Рис. 16. Влияние оксибутирата натрия на потенциалы коры больших полушарий, вызванные раздражением чревного нерва одиночными супрамаксимальными стимулами (В. В. Чурюканов, 1967). Животное обездвижено труксилонием (600 мг/кг); I — до введения вещества; II — через 10 минут после введения вещества (350 мг/кг); III — через 4½ часа после введения вещества.

ющем ядре — э
дорсальном и д
щемся к дифф
ской ретикуляр
далищного нер
оксибутират на
аминазин, эта
амизил. В резу
мерности. В ча
за и морфин с
циалы в наз
раздражении
рат натрий вы
раздражении
нерва увеличи
протан угнета
муляции сомат
рых наступае
эффект може
ния в головном
Нетрудно
отделах цент
бутират центр
видимому, з
состав сомат

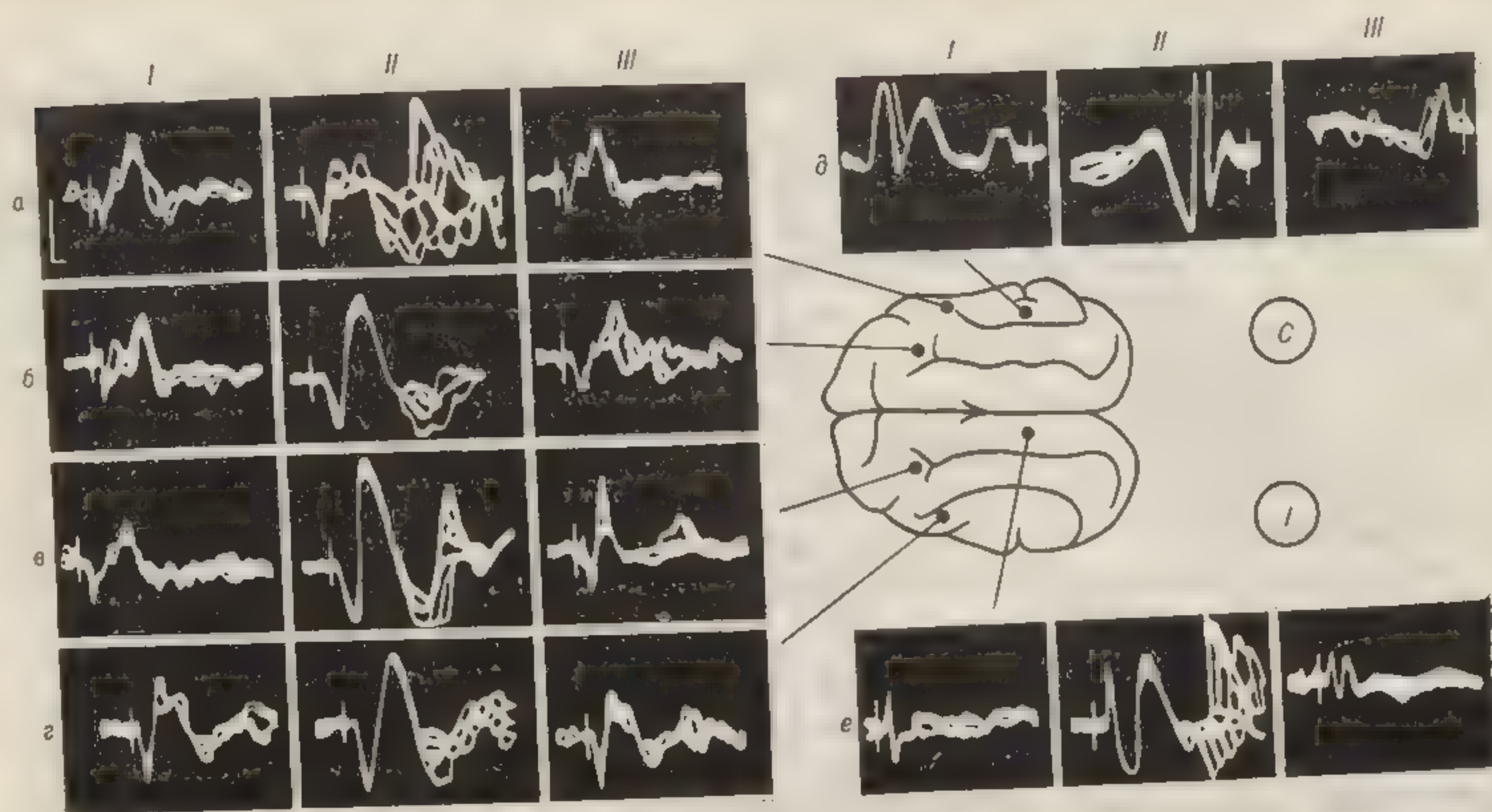


Рис. 16. Влияние оксибутирата натрия на потенциалы коры больших полушарий, вызванные раздражением седалищного нерва одиночными супрамаксимальными стимулами (В. В. Чурюканов, 1967).

Животное обездвижено труксилонием. I — до введения, II — через 10 минут после введения вещества (600 мг/кг); III — через 1 час после введения. Остальные обозначения те же, что на рис. 15.

ющем ядре — заднем вентральном ядре, ассоциативных ядрах — медио-дорсальном и дорсо-латеральном, а также в срединном центре, относящемся к диффузной таламо-кортикальной системе) и мезэнцефалической ретикулярной формации в ответ на раздражение чревного или седалищного нерва. Из наркотиков он применял гексенал, хлоралозу и оксибутират натрия, из анальгетиков — морфин, из нейролептиков — аминазин, этаперазин, трифтазин, из транквилизаторов — мепротан, амизил. В результате этих исследований были найдены важные закономерности. В частности, по данным В. В. Чурюканова, гексенал, хлоралоза и морфин оказывают депримирующее влияние на вызванные потенциалы в названных выше структурах головного мозга как при раздражении седалищного, так и чревного нерва. Между тем оксибутират натрия вызывает снижение амплитуды этих потенциалов только при раздражении чревного нерва (рис. 15), а при раздражении седалищного нерва увеличивает ее (рис. 16). Аминазин, этаперазин, трифтазин и мепротан угнетают вызванные потенциалы в коре головного мозга при стимуляции соматических и висцеральных нервов только в дозах, при которых наступает падение артериального давления, и таким образом этот эффект может рассматриваться как следствие ослабления кровообращения в головном мозге.

Нетрудно видеть, что по влиянию на вызванные потенциалы в разных отделах центральной нервной системы из испытанных наркотиков оксибутират натрия отличается от гексенала и хлоралозы. Эта разница, по видимому, зависит от различной спецификации волокон, входящих в состав соматических и висцеральных нервов. Например, в седалищном

нерве значительно больше толстых миелинизированных волокон группы Ia, чем в чревном нерве.

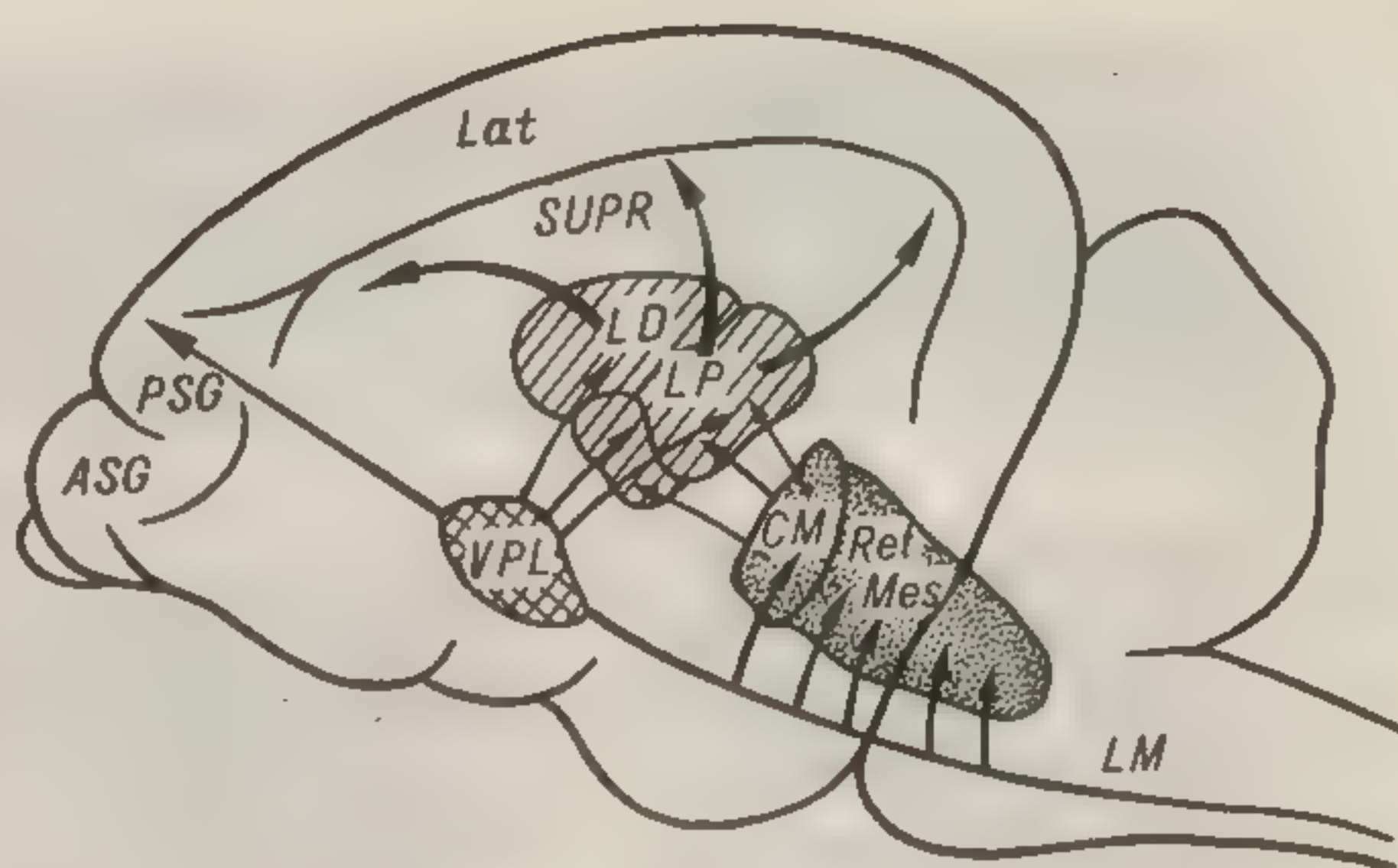
Newman (1962), регистрируя у котов с помощью микроэлектродов биотоки отдельных кортикальных нейронах соматосенсорных зон I и II при раздражении спланхнических нервов, установил, что большая часть ответов возникает при раздражении афферентных волокон группы A β . Gernandt и Zotterman (1946) полагают, что импульсы от пачиниевых телец, расположенных в брыжейке, передаются по С волокнам. Особенности строения разных афферентных путей отмечены многими другими авторами (Aider et al., 1952; Gardner et al., 1955; Р. А. Дуринян, 1965). Совершенно очевидно, что разные афферентные проводники имеют неодинаковые центральные проекции, а следовательно, и различные синаптические переключения. Поэтому можно предположить, что различия во влиянии наркотиков на проведение возбуждения в афферентных путях зависят от неодинаковой чувствительности к ним центральных синаптических структур.

Влияние анальгетических веществ группы морфина на синаптическую передачу возбуждения в структурах головного мозга в условиях сенсорной стимуляции различной модальности изучал Л. Н. Синицын (1961, 1962). Он исследовал влияние морфина, промедола и фенадона на вызванные потенциалы, возникающие в структурах коры, таламуса и ростральных отделов среднего мозга при раздражении седалищного нерва, звуковой и световой стимуляции, а также влияние этих веществ на ответы, возникающие в коре больших полушарий при электрическом раздражении специфических и неспецифических структур стволовой части головного мозга. Опыты проводились на котах, обездвиженных дитилином. Вызванные потенциалы на кортикальном уровне регистрировались в полях специфической соматосенсорной проекции S_I и S_{II} — gyr. sigmoideus posterior (PSG), gyr. ectosylvius anterior (AEG); в моторном поле — gyr. sigmoideus anterior (ASG); в ассоциативных полях парietальной — gyr. lateralis anterior (ALG), gyr. suprasylvius (Supr.) и фронтальной — gyr. proreus (PRO) долей; в полях специфической зрительной проекции V_I и V_{II} — gyr. lateralis posterior (PLG), gyr. suprasylvius posterior (supr. post.); в полях специфической слуховой проекции — gyr. sylvius medialis (MSG), gyr. ectosylvius medialis (MEG). В таламусе потенциалы отводились от специфических переключающих ядер — nucleus ventralis posterolateralis (VPL), corpus geniculatum mediale (GM); от ассоциативных ядер — nucleus medialis dorsalis (MD), nucleus lateralis posterior (LP), nucleus lateralis dorsalis (LD); от ядер диффузной проекционной системы — nucleus centrum medianum (CM), nucleus parafascicularis (Pf). В ростральных отделах среднего мозга вызванные потенциалы регистрировались в медиальной петле — lemniscus medialis (LM) и в структуре ретикулярной формации (Ret. Mes.).

Л. Н. Синицыным было установлено, что анальгетики в умеренных дозах (морфин 1—3 мг/кг) не оказывают существенного влияния на амплитуду первичных ответов в полях соматической, слуховой и зрительной специфической проекции в коре головного мозга при соответствующей сенсорной стимуляции, хотя в больших дозах (морфин 5—10 мг/кг)

Рис. 17. Схема влияния морфина на передачу возбуждения от специфических переключающих ядер таламуса к ассоциативным.

ASG — gyrus sigmoideus anterior; PSG — gyrus sigmoideus posterior — сенсомоторное поле коры; VPL — nucleus ventralis posterolateralis — специфическое переключающее ядро таламуса; Lat — gyrus lateralis и Supr. — gyrus suprasylvius — ассоциативные поля коры; LD — nucleus lateralis dorsalis и LP — nucleus lateralis posterior — ассоциативные ядра таламуса; CM — nucleus centrum medianum ■ Ret. Mes. — formatio reticularis mesencephalica — ретикулярные структуры таламуса ■ среднего мозга; LM — lemniscus medialis.



они вызывают отчетливое увеличение амплитуды первичных ответов в полях специфической проекции. Анальгетики также не изменяют амплитуду первичных ответов в специфических переключающих ядрах и классических восходящих путях таламуса. Таким образом, они не влияют на проведение возбуждения в специфических восходящих путях соматической, слуховой и зрительной чувствительности.

Анальгетики резко угнетают или полностью блокируют соматические ответы в ассоциативных полях париетальной (ALG, Supr.) и фронтальной (PRO) долей, а также в полях I и II специфической зрительной проекции. Вместе с тем под влиянием анальгетиков в этих полях увеличиваются слуховые и зрительные ответы. Равным образом анальгетики угнетают соматические ответы и увеличивают ответы на слуховые и зрительные стимулы в ассоциативных ядрах таламуса (MD, LD).

Приведенные факты свидетельствуют о том, что анальгетики избирательно блокируют поступление соматической сенсорной информации в ассоциативную таламо-кортикальную систему.

Анальгетики угнетают ответы в неспецифической восходящей активирующей системе на уровне промежуточного и среднего мозга, в частности в диффузной проекционной системе таламуса (CM, Pf) и мезэнцефальной ретикулярной формации (Ret. Mes.). В то же время они увеличивают в этих структурах ответы на слуховые и зрительные стимулы.

Подводя итог полученным данным, Л. Н. Синицын пришел к заключению, что анальгетические вещества группы морфина избирательно блокируют связи классических восходящих путей соматической чувствительности с системой общих нейронов главным образом на уровне таламуса, между специфическими (VPL) и ассоциативными ядрами (MD, LP, LD) (рис. 17). Анальгетики блокируют также коллатерали, идущие к восходящей активирующей системе ствола мозга. Это заключение хорошо согласуется с данными А. В. Вальдмана (1961) о том, что анальгетики группы морфина не изменяют первичных ответов в проекционных зонах коры головного мозга и подавляют проведение возбуждения в восходящей активирующей системе ретикулярной формации. Другими словами, они не влияют на проведение возбуждения в специфических афферентных путях и подавляют его в диффузных афферентных путях.

Поскольку при раздражении афферентных путей стимулами различной модальности (свет, звук, электрическое раздражение кожи, седалищного и блуждающего нервов) в гиппокампе возникают вызванные потенциалы, надо полагать, что в нем представлены разные виды чувствительности (Green и Adey, 1956; Dunlop, 1958; Ф. Н. Серков и Р. Ф. Макулькин, 1966). По своим параметрам вызванные гиппокампальные потенциалы соответствуют первичным ответам в неокортексе. Разные афферентные системы представлены в гиппокампе не отдельными проекционными зонами, а распределяются диффузно. Структуры гиппокампа имеют многочисленные двусторонние связи с мезодиэнцефалической ретикулярной формацией, рядом структур гипоталамуса и таламуса.

Получены данные о важной роли гиппокампа в регуляции поведенческих и эмоциональных реакций. Сказанное является логическим основанием для изучения влияния фармакологических веществ на биоэлектрическую активность гиппокампа.

Г. Н. Кролевец (1969) изучал влияние нейролептических веществ фенотиазинового ряда (аминазина и трифтазина) на вызванные ответы в гиппокампе при раздражении соматического (седалищного) нерва, а также локальные потенциалы при раздражении гиппокампа и комиссуральные ответы при раздражении симметричного отдела гиппокампа другой стороны. Для сравнения в этом плане исследовались вещества наркотического типа: барбитураты — тиопентал натрий и этаминал натрий, а также оксибутират натрий. Для анализа биоэлектрических потенциалов, возникающих при указанных видах раздражения, они регистрировались не только при интактном мозге, но и после отсечения среднего мозга, чтобы проверить зависимость изменений в вызванных ответах в гиппокампе от ретикулярной формации. Опыты проводились на кроликах, обездвиженных ремиолоном, при искусственном дыхании.

Соматический ответ представлял собой потенциал, состоящий из двух компонентов: начального, электроположительного, и позднего, электроотрицательного. Амплитуда электроположительного потенциала достигала 100—300 мкВ при длительности 5—20 мсек, амплитуда электроотрицательного колебалась от 200 до 600 мкВ при длительности 10—50 мсек. Латентный период соматического ответа составлял 15—22 мсек. Локальный ответ складывался также из двух потенциалов: электроотрицательного и электроположительного. Амплитуда первого достигала 500 мкВ при длительности 10—20 мсек, второго — 250—300 мкВ при длительности 40 мсек. Латентный период локального ответа составлял менее одной мсек. Транскомиссуральный ответ был двухфазным колебанием, состоящим из начального электроположительного потенциала и последующего электроотрицательного. Амплитуда первого потенциала достигала 500 мкВ при длительности 10—15 мсек, а второго — 400 мкВ при длительности 40 мсек; латентный период составлял 8—12 мсек. Указанные параметры совпадают с приводимыми в литературе (Andersen, 1959, 1960).

Аминазин (3—5 мг/кг) вызывал увеличение амплитуды локального гиппокампального ответа на 80—100% в течение 2½—3 часов. Аналогич-

Рис. 18. Влияние
(Г. Н. Кролевец,
1 — соматический;
после введения; В —

ные изменения
ном ответе: а
ного потенци
изменений в
вет, как пра
лее чем на 2
были получ
ния соматич
Изменени
ем нейроле
ного дейст
на ретикул
нения име
делов голо
ные об уч
можно пр
влияние
кой-то ст
ную сфер

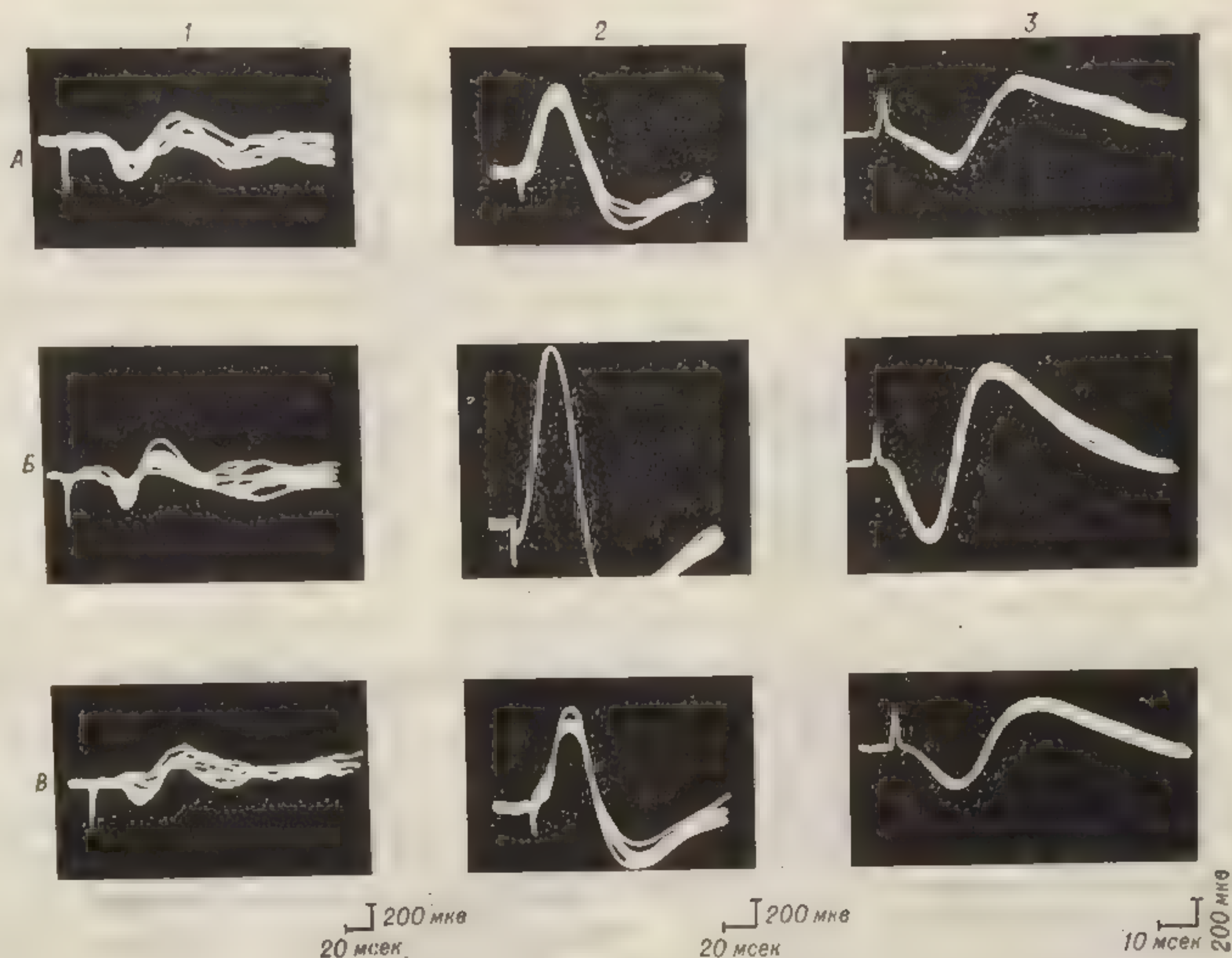


Рис. 18. Влияние аминазина (5 мг/кг внутривенно) на вызванные ответы в гиппокампе (Г. Н. Кролевец, 1969).

1 — соматический; 2 — локальный; 3 — транскомиссуральный; А — до введения; Б — через 5 минут после введения; В — восстановление.

ные изменения под влиянием аминазина возникали в транскомиссуральном ответе: амплитуда его электроположительного и электроотрицательного потенциала возрастала также на 100%. В отличие от отмеченных изменений в локальном и транскомиссуральном ответах соматический ответ, как правило, не изменялся или его амплитуда увеличивалась не более чем на 20—30% по сравнению с исходной (рис. 18). Сходные данные были получены при применении трифтазина с той разницей, что изменения соматического ответа были еще менее выражены.

Изменения локального и транскомиссурального ответов под влиянием нейролептиков, по-видимому, происходят вследствие непосредственного действия этих веществ на гиппокамп и не зависят от их действия на ретикулярную формацию среднего мозга, так как указанные изменения имеют место и после отделения гиппокампа и других высших отделов головного мозга от среднего мозга. Учитывая литературные данные об участии гиппокампа в формировании эмоциональных реакций, можно предположить, что установленное в этих экспериментах прямое влияние нейролептиков на синаптическую передачу в гиппокампе в какой-то степени отражает их способность воздействовать на эмоциональную сферу.

ТАБЛИЦА 7

Сравнительная степень изменения вызванных ответов гиппокампа под влиянием нейролептических и наркотических веществ

Виды ответов	Нейролептические вещества		Наркотические вещества	
	аминазин	трифтазин	тиопентал-натрий	оксibuтират натрия
Соматический	±	±	+++	+++
Локальный	++	++	+	—
Транскомиссуральный	+++	+++	+	+

Обозначения: — отсутствие эффекта; ± непостоянный эффект; + постоянный нерезко выраженный эффект; ++ выраженный эффект; +++ резко выраженный эффект.

Исследования, проведенные Г. Н. Кролевцом в том же плане с веществами наркотического типа, показали, что тиопентал натрия, этаминал натрия и оксibuтират натрия оказывают слабое влияние на локальный и транскомиссуральный ответы и в большей степени изменяют соматический ответ. В фазе глубокого наркоза они сильно угнетают соматический ответ, а при наркозе умеренной глубины значительно (в 2—3 раза) увеличивают его. Изменения соматического ответа характерны также для оксibuтирата натрия, за исключением отсутствия фазы максимально глубокой депрессии потенциалов (рис. 19). Оба наркотика удлиняют (на 7—10 мсек) латентный период соматического ответа, но не изменяют латентный период локального и транскомиссурального ответов.

Таким образом, нейролептики оказывают более выраженное влияние на локальный и транскомиссуральный ответы, чем на соматический ответ, а наркотики, напротив, отчетливо изменяют соматический ответ, не оказывая выраженного влияния на локальный и транскомиссуральный ответы. Эти данные в обобщенном виде представлены в табл. 7.

Изучение влияния нейротропных веществ на синаптическую передачу возбуждения в коре головного мозга составляет одну из важнейших проблем современной фармакологии. Обычно используемые при этом параметры — спонтанная ЭЭГ и корковые потенциалы, вызываемые раздражением периферических нервов, отражают не только состояние коры, но также подкорковых структур. В связи с этим для исследования влияния нейротропных веществ и в том числе наркотических средств на кору головного мозга целесообразно использовать реакции, которые формируются на корковом уровне. К таковым относятся прямой корковый, или дендритный, и транскаллозальный ответы. Кроме того, для обнаружения кортикальных эффектов фармакологических веществ возможно еще исследовать их влияние на передачу возбуждения в ассоциативных путях в пределах одного полушария.

Рис. 19. Влияние
(Г. Н. Кролевца)
I — соматический
после введения о

Как известно
тенциал, во
электродами
поверхности
(А. И. Рой
и Bishop, 1958)
состоит из
шей за ним
собственно
ходжения
расположе
волна отра
глубоких с
гает макс
при усиле
тенциала
группиров
компонент
зом, перв

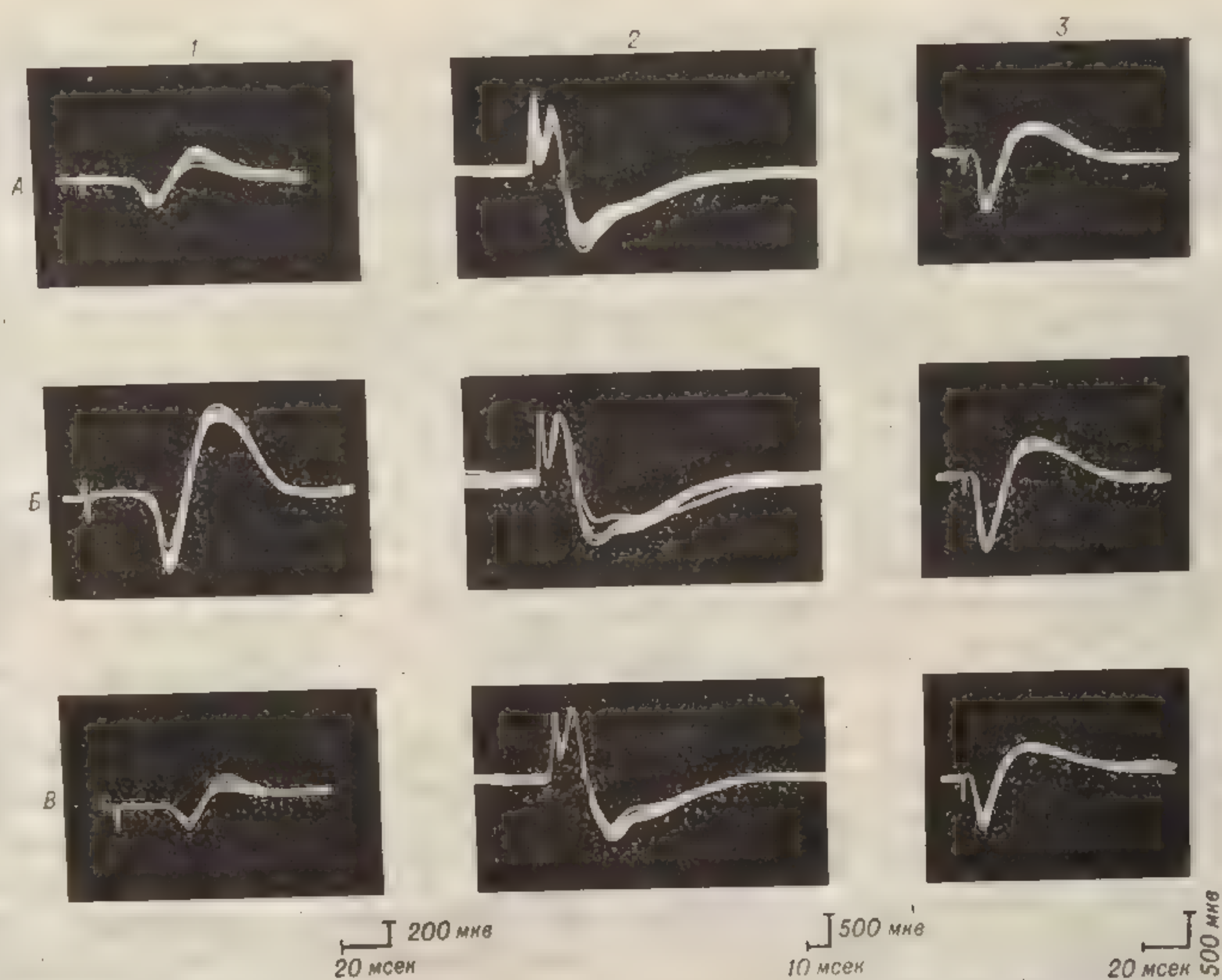


Рис. 19. Влияние оксибутирата натрия на вызванные ответы в гиппокампе (Г. Н. Кролевец, 1968).

1 — соматический; 2 — локальный; 3 — транскомиссуральный; А — до введения; Б — через 50 минут после введения оксибутирата натрия (750 мг/кг); В — через 240 минут.

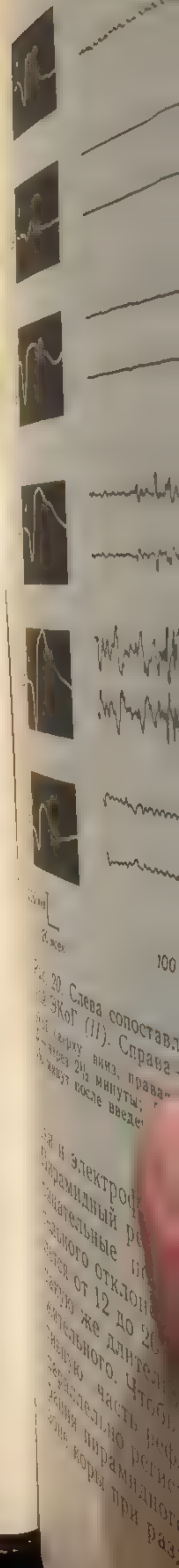
Как известно, прямой корковый или так называемый дендритный потенциал, возникающий при стимуляции коры рядом с раздражающими электродами, представляет результат распространения возбуждения по поверхности коры в пределах ограниченного участка одного полушария (А. И. Ройтбак, 1955; В. М. Окуджава, 1963; Bishop и Clare, 1953; Clare и Bishop, 1955). По данным Chang (1951, 1953), дендритный потенциал состоит из двух компонентов: быстрого отрицательного спайка и следующей за ним медленной положительной волны. Первый спайк является собственно дендритным потенциалом, возникающим в результате прохождения импульсов по апикальным дендритам пирамидальных клеток, расположенных в поверхностном (молекулярном) слое коры, а вторая волна отражает активность кортикальных нейронов, расположенных в глубоких слоях. Первый компонент имеет низкий порог и быстро достигает максимальной амплитуды, а второй компонент возникает только при усилении раздражения. Скорость распространения дендритного потенциала составляет 1 мсек у котов и 0,6—0,7 мсек у обезьян. При погружении электрода в кору на глубину около 1 мм полярность первого компонента извращается, тогда как второй не изменяется. Таким образом, первый компонент отражает процессы, происходящие в поверхност-

ных слоях коры. Дендритные потенциалы могут быть временно подавлены путем аппликации на поверхность коры раствора новокаина. Кортикальные дендритные потенциалы имеют сходство с ответами мотонейронов в мозговом стволе и в спинном мозге при антидромной стимуляции.

Транскаллозальный ответ возникает на поверхности коры при электрической стимуляции симметричной точки другого полушария (Curtis и Bard, 1939; Curtis, 1940a, b; Grafstein, 1959) и не воспроизводится после перерезки мозолистого тела. Он отражает передачу возбуждения, идущего по аксону каллозального нейрона одной стороны на каллозальный нейрон противоположной стороны. Первый, положительный, продолжительностью 10—12 мсек и второй, отрицательный, продолжительностью 15—30 мсек, компоненты этого ответа являются постсинаптическими потенциалами, причем положительный компонент отражает связь на уровне глубоких, а отрицательный — более поверхностных слоев коры.

Следует иметь в виду, что, проходя из одного полушария в другое в составе мозолистого тела, каллозальный аксон не имеет никаких переключений и не дает коллатералей в подкорковые образования, т. е. этот ответ целиком формируется в коре. Как показала Grafstein (1959), аксоны, отходящие от глубоко расположенных нейронов, оканчиваются в глубоких слоях коры. Деполяризация синапсов в глубине коры проявляется на ее поверхности в виде положительного потенциала. Аксоны, принадлежащие более поверхностно расположенным нейронам, имеют синаптическое переключение в другом полушарии тоже на уровне более поверхностных слоев. Передача импульсов на этом уровне проявляется на поверхности коры в виде отрицательного потенциала, который следует за первым положительным.

Для изучения корковых ассоциативных связей, осуществляемых в пределах одного полушария, регистрируют потенциалы, возникающие в первом эфферентном нейроне, т. е. в бульбарных пирамидах при нанесении периферического афферентного раздражения любой модальности (Adrian и Moruzzi, 1939). Эти потенциалы являются результатом распространения импульса по сложному пути, который можно рассматривать как рефлекторную дугу. Ее афферентная часть представляет собой путь, характерный для поступления любого афферентного импульса в кору: рецептор, переключение с первого нейрона на второй в спинном или продолговатом мозге, переключение со второго нейрона на третий в специфических ядрах таламуса, откуда импульсы поступают в проекционную зону коры головного мозга. Эфферентная часть этой дуги, образующая так называемый пирамидный путь, берет начало от нейронов двигательной зоны коры. Аксоны корковых нейронов имеют первые переключения в передних рогах спинного мозга (часть из них — в двигательных ядрах черепномозговых нервов). Замыкание этой рефлекторной дуги может осуществляться через прямые связи таламуса с моторной корой (Li, 1959) и через внутрикорковые связи. Наличие корково-корковых связей между сенсорными и моторными отделами коры, выполняющими ассоциативные функции, было показано анатомиче-



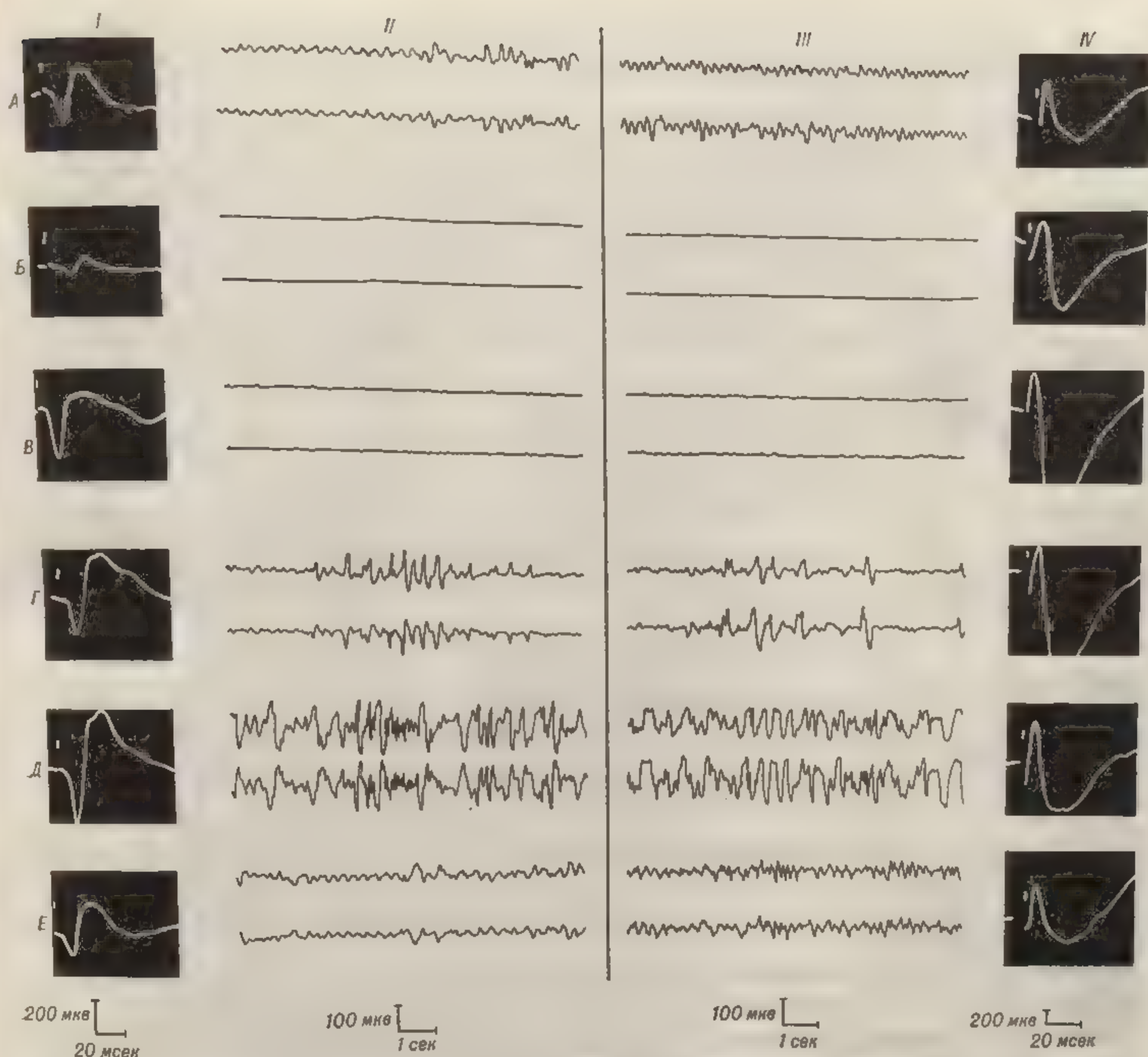


Рис. 20. Слева сопоставление фаз изменения транскаллозального ответа (I) и спонтанной ЭКоГ (II). Справа — то же для прямого коркового ответа (IV) и ЭКоГ (III). ЭКоГ сверху вниз, правая парietальная, левая парietальная области коры. А — до введения; Б — через 2½ минуты; В — через 7 минут; Г — через 13 минут; Д — через 40 минут; Е — через 160 минут после введения тиопентала натрия в вену (40 мг/кг).

ски и электрофизиологически (С. П. Нарикашвили, 1969; Jones, 1967). Пирамидный рефлекторный ответ представляет собой положительно-отрицательные потенциалы, причем латентный период первого, положительного отклонения составляет 22—30 мсек, а его длительность колеблется от 12 до 20 мсек; отрицательный потенциал имеет приблизительно такую же длительность, но амплитуда его обычно меньше, чем у положительного. Чтобы дифференцировать влияние препаратов на ассоциативную часть рефлекторной дуги от эффектов в восходящей ее части, параллельно регистрируют ответ в I соматосенсорной зоне коры. Регистрация пирамидного антидромного эффекта, возникающего в моторной зоне коры при раздражении бульбарных пирамид и прямого пирамидного

ответа, возникающего в бульбарных пирамидах при раздражении моторной зоны коры, позволяет судить о состоянии эфферентной части рефлекторной дуги.

Учитывая, что дендритный потенциал и транскаллозальный ответ целиком, а рефлекторный пирамидный ответ частично формируются на корковом уровне, мы использовали эти параметры для выявления кортикального компонента в механизме действия наркотических и нейролептических веществ (В. В. Закусов и Р. У. Островская, 1967; Р. У. Островская, 1969). Из числа первых мы применяли типичное производное барбитуровой кислоты — тиопентал натрия и наркотическое вещество нового типа — оксибутират натрия, а из числа вторых — аминазин (хлорпромазин) и трифтазин (стелазин).

Влияние наркотических и нейролептических веществ на транскаллозальный и дендритный потенциалы нами исследовалось на ненаркотизированных кроликах, обездвиженных флакседилом при искусственном дыхании, а рефлекторные пирамидные ответы регистрировались у кошек, наркотизированных хлоралозой, а также обездвиженных флакседилом при искусственном дыхании.

Оказалось, что тиопентал натрия и оксибутират натрия вызывают изменения прямого коркового ответа; при этом амплитуда и длительность поздней положительной волны увеличиваются в значительной мере, тогда как первый отрицательный потенциал возрастает в малой степени, и его изменения не коррелируют с синхронизацией ЭЭГ. Тиопентал натрия и оксибутират натрия увеличивают амплитуду обоих компонентов транскаллозального ответа (до 200—300% от исходной величины), а также их длительность (до 50 до 200%) (рис. 20). Эти изменения коррелируют с фазовыми изменениями спонтанной ЭЭГ, характерными для наркоза.

Различие между тиопенталом натрия и оксибутиратом натрия заключается в том, что в случае применения тиопентала натрия, кроме фазы увеличения ответов, имеется фаза их угнетения, соответствующая максимально глубокому наркозу, причем угнетение транскаллозального ответа выражено больше, чем дендритного.

Следовательно, указанные наркотики оказывают выраженное влияние на передачу импульсов между симметричными отделами коры как на уровне ее поверхностных слоев, о чем свидетельствуют изменения отрицательного колебания транскаллозального ответа, так и на уровне глубоких ее слоев, что находит отражение в изменении его положительного компонента.

В несколько меньшей степени наркотические вещества влияют на распространение возбуждения по апикальным дендритам поверхностного слоя, что проявляется менее выраженными изменениями отрицательного дендритного спайка. Описанное увеличение амплитуды и длительности компонентов обоих ответов, так же как это предполагается и для первичного вызванного ответа, по-видимому, является результатом снижения возбудимости соответствующих нейронов, вследствие чего затрудняется достижение критического уровня, при котором происходит разряд.

Динамика изме
ра оксибутирата
электроды
транскаллозаль
электроды, кото
для ЭЭГ, ни
оксибутирата на
является к
из механи
окклюзии
Как пред
блокада
сохраня
углублени
по-видимому,
активно
эффекта

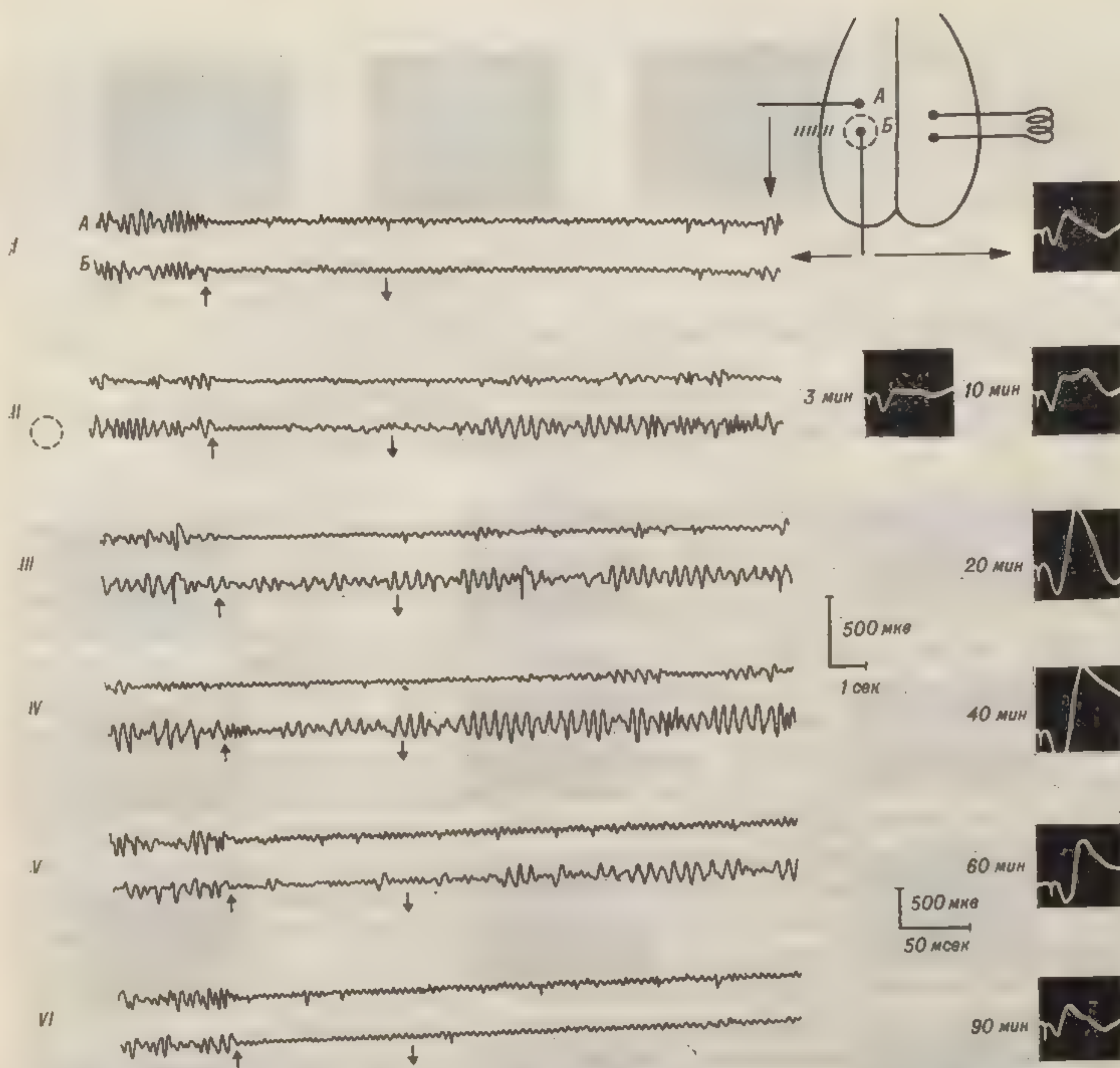


Рис. 21. Динамика изменений ЭЭГ и транскаллозального ответа после аппликации 1% раствора оксипутирата натрия на кору ненаркотизированного кролика.

Стимулирующие электроды расположены на правой париетальной области; электроды, которые регистрируют транскаллозальный ответ и ЭЭГ в точке В, расположены в симметричной точке левого полушария; электроды, которые регистрируют ЭЭГ в точке А, — на 3 мм кпереди от них. Калибровки: верхняя — для ЭЭГ, нижняя — для ответа. I — до аппликации; II — через 10 минут; III — через 20 минут; IV — через 40 минут; V — через 60 минут; VI — через 90 минут после аппликации 1% раствора оксипутирата натрия на кору в точке В, отмеченной кружком. Отведение А (верхняя кривая во всех записях) является контрольным.

Одним из механизмов увеличения вызванных ответов может быть ограничение окклюзии вследствие уменьшения «спонтанной» активности нейронов. Как предполагает Kitasato (1965), в период вызванной барбитуратами блокады синапсов на теле клетки синапсы на дендритных окончаниях сохраняют или даже усиливают свою активность. При дальнейшем углублении депрессии она распространяется и на дендриты. Этим, по-видимому, можно объяснить последовательность исчезновения спонтанной активности, транскаллозального и дендритного ответов при углублении эффекта барбитуратов.

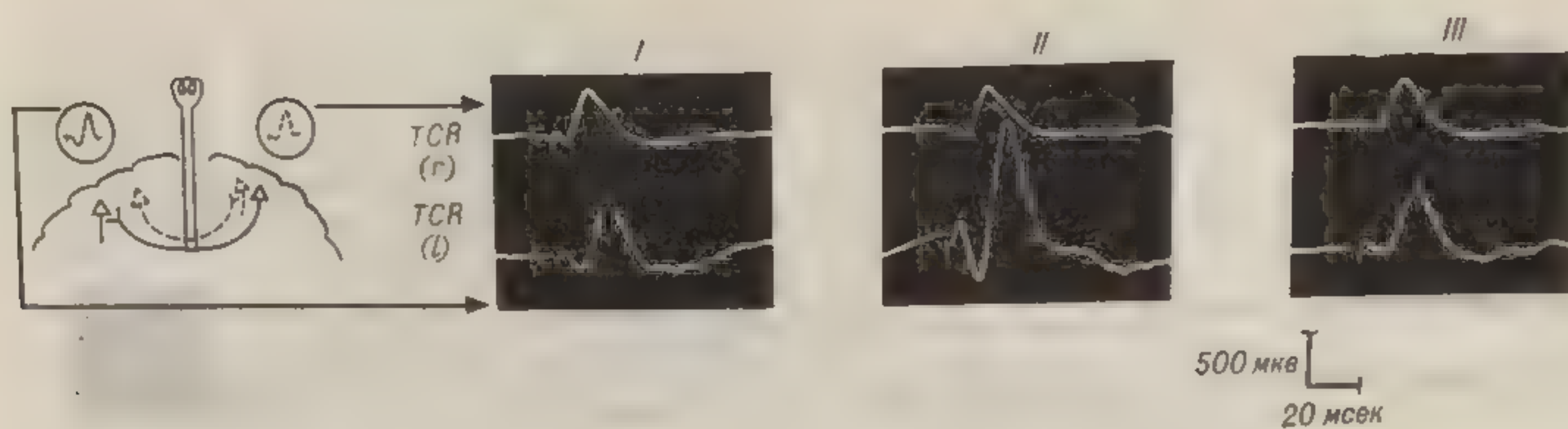


Рис. 22. Влияние тиопентала натрия на транскаллозальный ответ (Р. У. Островская, 1969).

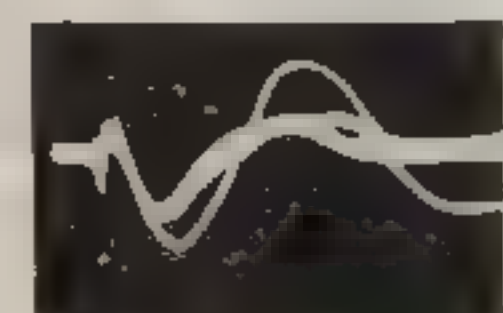
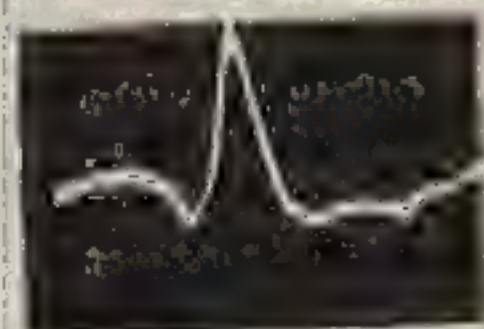
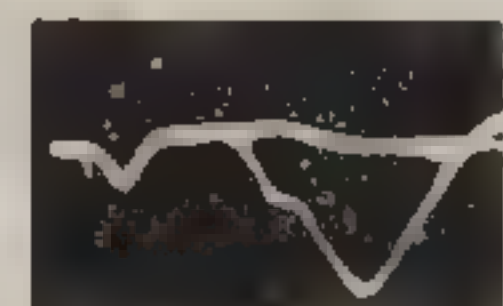
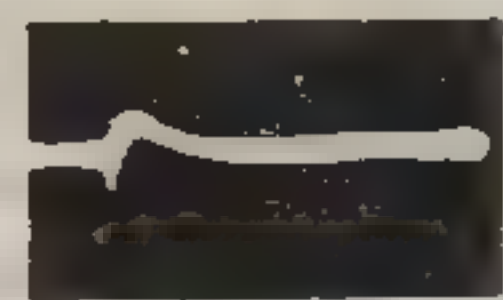
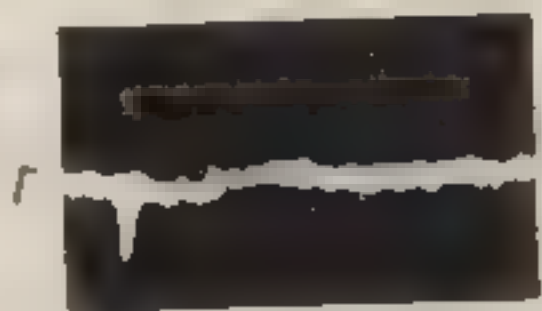
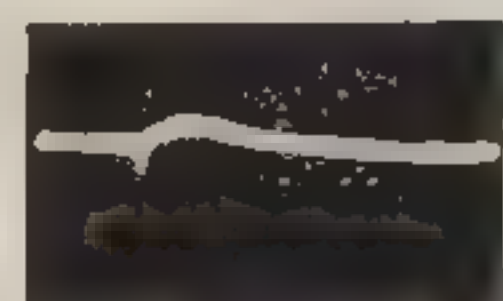
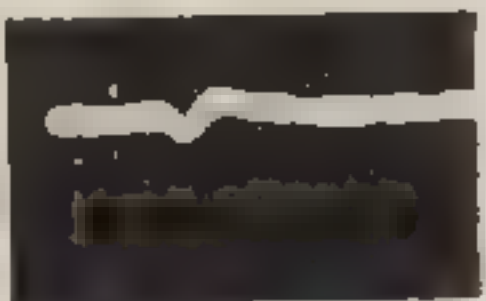
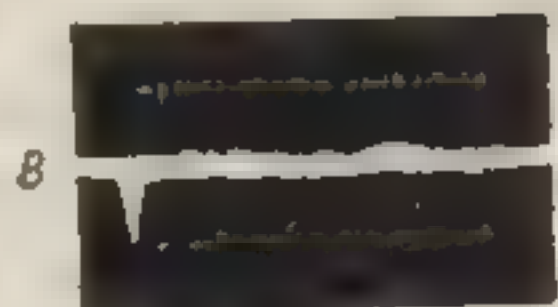
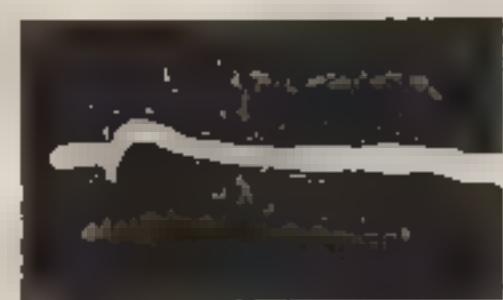
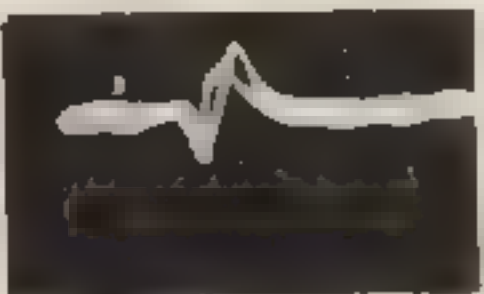
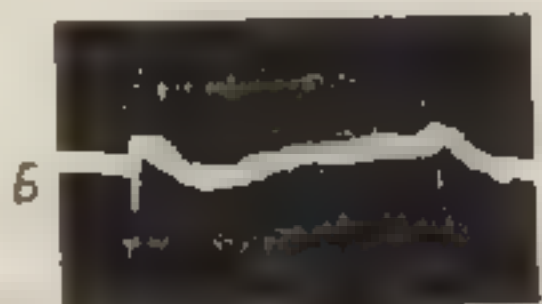
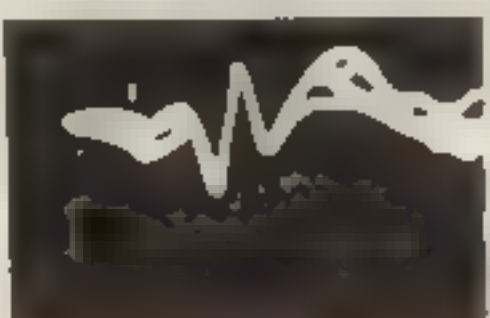
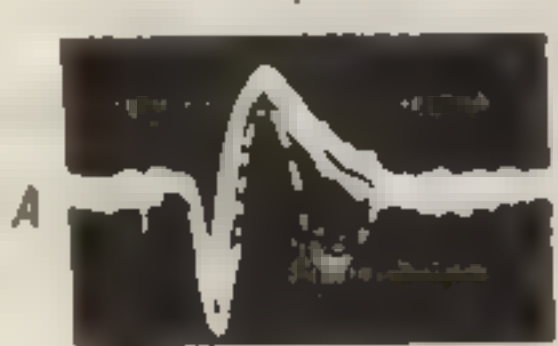
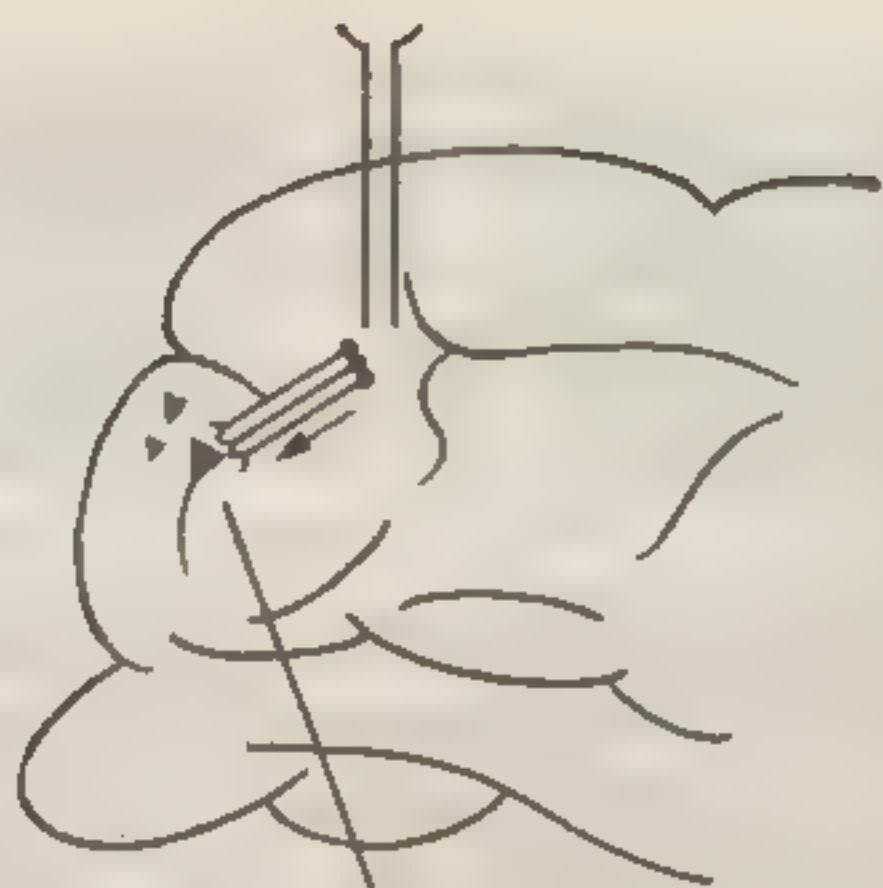
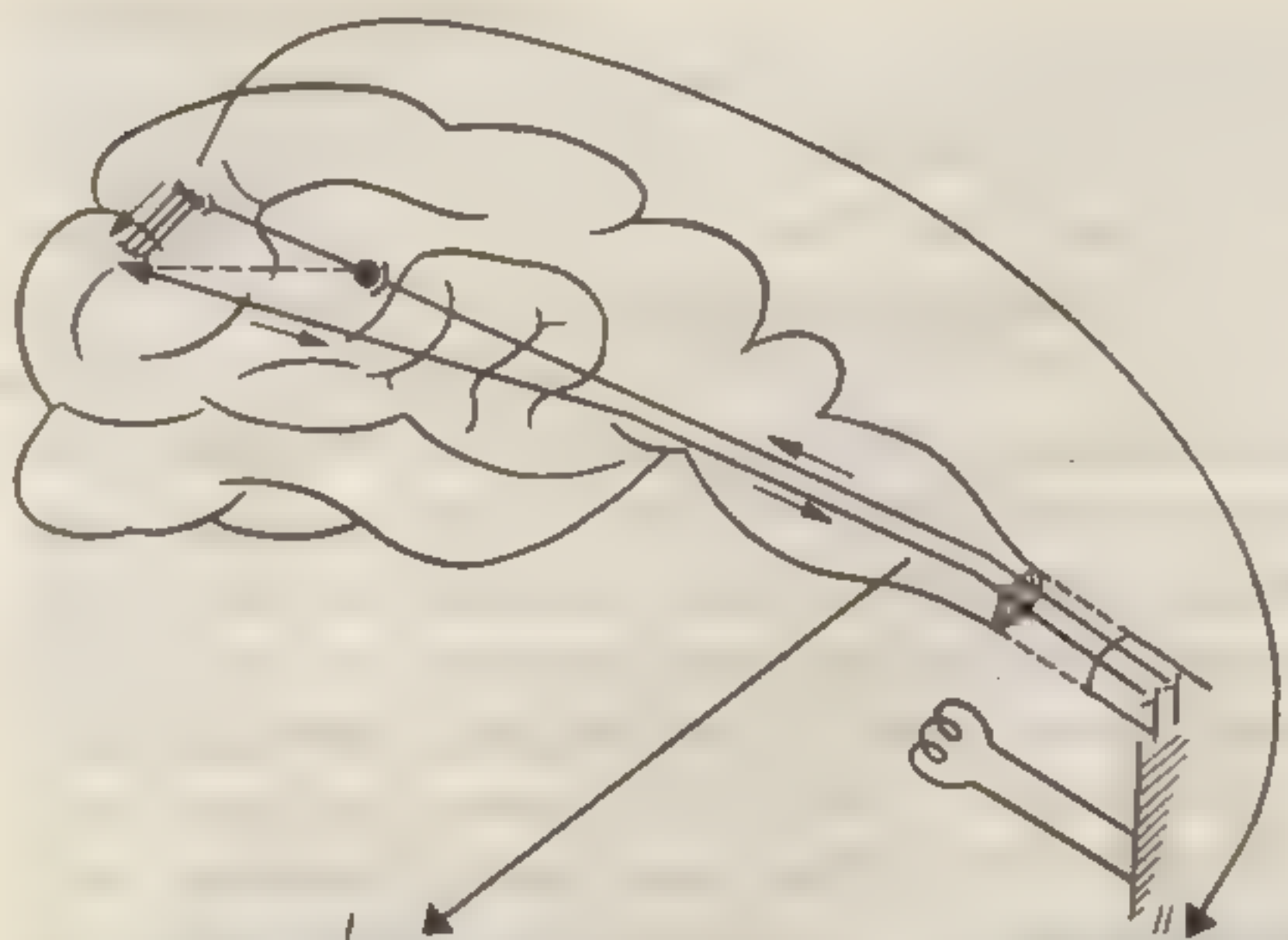
Транскаллозальные ответы (TCR) с обеих сторон (r — справа, l — слева) вызваны электрической стимуляцией мозолистого тела. I — до введения препарата; II — через 4 минуты; III — через 20 минут после введения 5 мг тиопентала натрия в левую внутреннюю сонную артерию.

Отмеченные изменения транскаллозального ответа отражают первичное кортикальное действие тиопентала натрия и оксибутирата натрия, а не являются лишь результатом влияния этих препаратов на подкорковые структуры, так как они могут быть получены при аппликации вещества на кору или введение его во внутреннюю сонную артерию. Так, при аппликации 1% раствора оксибутирата натрия на кору можно получить увеличение амплитуды и длительности транскаллозального ответа, аналогичное тому, которое возникает при внутривенном введении его (рис. 21). В участке, на который апплицирован раствор, имеет место также синхронизация ЭЭГ и блокада реакции активации. Эти изменения ЭЭГ развиваются локально и имеют весьма характерную динамику: сначала исчезает фаза последствия реакции пробуждения, а затем блокируется реакция ■ момент действия раздражителя; восстановление происходит ■ обратном порядке. Таким образом, локальные изменения спонтанной активности ■ транскаллозальных ответов, развивающихся при аппликации оксибутирата натрия на кору, носят такой же характер, как генерализованные изменения, развивающиеся при введении его ■ вену.

Получить аналогичные данные при аппликации на кору тиопентала натрия невозможно, так как его растворы нестойки при pH, близком к 7, необходимом для аппликации. Чтобы избежать этого затруднения, мы вводили его во внутреннюю сонную артерию. При таком способе введения можно исключить влияние препарата на каудальные структуры головного мозга, снабжаемые кровью через вертебральные артерии. В этих опытах ■ отличие от предыдущих транскаллозальный ответ вызывали раздражением мозолистого тела, а не поверхности коры, что позволяло

Рис. 23. Сравнительное действие тиопентала натрия и бемегида на рефлекторный пирамидный ответ (I), ответ соматосенсорной коры (II) ■ внутрикорковый ответ (III).

A — до введения препаратов; B — через 3 минуты после введения ■ вену тиопентала натрия в дозе 10 мг/кг; B — через 3 минуты после дополнительного введения тиопентала натрия в дозе 20 мг/кг; Г — через 6 минут после введения в вену бемегида в дозе 10 мг/кг; Д — через 10 минут после этого же введения; E — через 3 минуты после дополнительного введения бемегида в дозе 10 мг/кг. Сверху — схемы расположения стимулирующих и регистрирующих электродов; слева — для регистрации рефлекторного пирамидного ответа и специфического ответа в соматосенсорной зоне коры, справа — для внутрикоркового ответа.



50 мкв
50 мсек

100 мкв
20 мсек

регистрировать ответы одновременно с двух сторон. Тиопентал натрия при интракаротидном введении, так же как при внутривенном, вызывает изменение транскаллозального ответа: увеличение при введении препарата в дозе 5 мг (рис. 22) и угнетение ■ дозе 10—15 мг, но только на ипсилатеральной стороне, тогда как на противоположной стороне сохраняется ответ, аналогичный контрольному. На этом основании можно считать, что изменения транскаллозального ответа не обусловлены действием тиопентала натрия на каудальные структуры ретикулярной формации. По-видимому, то же можно сказать о ростральных ее отделах. Хотя при интракаротидном введении вещество может попасть в эти отделы (Magni et al., 1959; Van Meter и Avala, 1961), для транскаллозальных ответов это не существенно. Синхронизация ЭЭГ, характерная для блокады ростральных ретикулярных структур барбитуратами, ■ наших экспериментах была очень кратковременной, а у некоторых кроликов она даже отсутствовала. Изменения транскаллозального ответа всегда были более значительными и не коррелировали с изменениями спонтанной ЭЭГ.

Что касается вопроса, не могут ли описанные изменения транскаллозального ответа под влиянием наркотических веществ быть следствием выключения афферентных влияний, то по этому поводу надо принять во внимание следующие соображения. Хотя афферентные влияния на пути следования каллозального импульса исключены, так как каллозальный аксон не имеет переключений, тем не менее тела каллозальных нейронов могут испытывать на себе афферентные влияния. Объясняется это тем, что на них, помимо аксонов, идущих из другого полушария, конвергируют также и афферентные проводники от ствола головного мозга (Vremer, 1958). В опытах с интракаротидным введением и аппликацией препаратов на кору было показано, что наркотики сохраняют свое влияние на транскаллозальную передачу в тех условиях, когда эффекты, опосредованные через подкорковые структуры, исключены. Отсюда следует, что тиопентал натрия и оксибутират натрия могут оказывать прямое действие на кору головного мозга. Каких-либо принципиальных различий в этом отношении между тиопенталом натрия и оксибутиратом натрия не имеется.

В отличие от наркотических веществ нейролептики не вызывают выраженных изменений прямого коркового и транскаллозального ответов. Отчетливое замедление доминирующего ритма и повышение его амплитуды с появлением веретенообразных группировок на ЭЭГ, характерные для эффекта аминазина, не сопровождаются повышением амплитуды прямого коркового и транскаллозального ответов. В случае быстрого введения препарата в первые 5—10 минут отмечается даже некоторое снижение амплитуды, связанное, по-видимому, с временным снижением мозгового кровотока вследствие падения артериального давления; при быстром введении аминазина оно падает до 40 мм рт. ст. Если аминазин ■ дозе 5 мг/кг вводится медленно ■ артериальное давление стабильно держится на уровне 90—95 мм рт. ст., то в этом случае дендритные и транскаллозальные ответы не угнетаются. Трифтазин, имеющий минимальный адренолитический эффект (К. С. Раевский и соавторы,

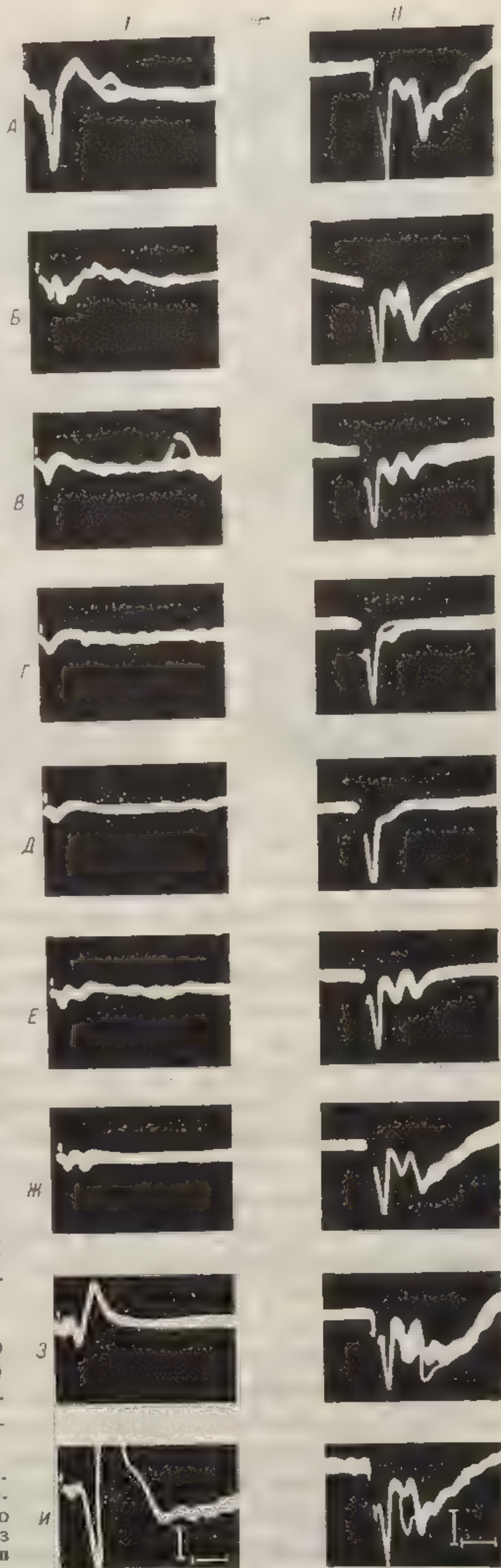
1964), начального угнетения дендритного и транскаллозального ответов не вызывает. Небольшое увеличение (не более 10—20%) этих ответов после введения нейролептиков, имеющее место в отдельных опытах с очень активным исходным фоном, связано, по-видимому, с уменьшением «окклюзии» за счет снижения тонуса ретикулярной формации. В пользу ретикулярного, а не коркового происхождения указанных изменений свидетельствуют результаты экспериментов с сечением мозгового ствола. У животных с преколликкулярным сечением мозга не наблюдается даже небольшого увеличения амплитуды прямого коркового ответа.

В условиях, применяемых обычно для регистрации пирамидных ответов, т. е. при обязательном предварительном введении хлоралозы, тиопентал натрия уже в малых дозах (5—10 мг/кг) подавляет рефлекторный ответ в пирамидах. При этом важно подчеркнуть, что первичный ответ в специфической коре хотя и уменьшается, но полностью не угнетается. Для подавления последнего требуется дополнительное введение тиопентала натрия (рис. 23). Аналогичные закономерности выявлены и в отношении оксibuтирата натрия. В дозе 200 мг/кг, при которой первичный ответ в коре препарат не угнетает, рефлекторный ответ в пирамидах он подавляет.

О более сильной степени угнетения наркотиками рефлекторного пирамид-

Рис. 24. Динамика изменений рефлекторного пирамидного (I) и прямого пирамидного (II) ответов под влиянием тиопентала натрия и бемегида (Р. У. Островская и В. В. Маркович, 1970).

А — контроль; Б — через 1 минуту после введения тиопентала натрия (5 мг/кг); В, Г, Д, Е, Ж — соответственно через 1, 2, 3, 45, 60 минут после дополнительного введения тиопентала натрия (7,5 мг/кг); З, И — через 3 и 10 минут после введения бемегида (5 мг/кг в вену).



ного ответа свидетельствуют также наши данные (В. В. Закусов и Р. У. Островская, 1971), полученные в опытах с аналептиками. Так, если вызвать подавление первичных и пирамидных ответов большими дозами тиопентала натрия, а затем вводить бемеGRID повторно дробными дозами, то депрессию ответа в специфической коре удастся снять меньшими дозами бемеGRID, которые неэффективны в отношении рефлекторных пирамидных ответов. Для снятия депрессии рефлекторных ответов в пирамидах требуется дополнительное введение бемеGRID (рис. 23). Аналогичные результаты получены нами при изучении влияния кофеина на депрессию ответов, вызванную оксибутиратом натрия.

Более отчетливые изменения ответа в пирамидах по сравнению с первичным корковым ответом могут зависеть от более выраженного влияния наркотических веществ либо на ассоциативную корковую, либо на нисходящую часть упомянутой рефлекторной дуги. Очевидно, что ее нисходящая часть не проявляет столь высокой чувствительности к наркотикам, поскольку тиопентал натрия и оксибутират натрия в дозах, при которых происходит угнетение рефлекторного пирамидного ответа, не подавляли прямой и антидромный пирамидные ответы. Чтобы получить представление о влиянии наркотиков на ассоциативную часть этой дуги, были проведены опыты с вызванным внутрикорковым ответом, возникающим в моторной коре при стимуляции соматосенсорной зоны I. Этот ответ представляет собой положительно-отрицательно-положительное колебание с латентным периодом 2—4 мсек; он имеет несколько спайкообразных колебаний на первой позитивной волне. Как было показано в экспериментах Р. У. Островской и В. В. Марковича (1970), тиопентал натрия подавляет этот ответ в большей степени, чем первичный, и бемеGRID снимает депрессию внутрикоркового ответа позже, чем первичного (рис. 24). Аналогичные результаты были получены при введении оксибутирата натрия с последующим снятием угнетения ответов кофеином. Эти эксперименты подтверждают предположение, согласно которому внутрикорковые ассоциативные связи, обеспечивающие переключение афферентного потока на эфферентный, являются той частью упомянутой рефлекторной дуги, которая наиболее чувствительна к наркотикам.

Фенотиазиновые нейролептики — аминазин и трифтазин, не оказывают выраженного влияния на ассоциативный ответ в пирамидах (рис. 25). Если при введении аминазина в дозе 5 мг/кг в течение 5—6 минут снижение артериального давления не наблюдалось, препарат не вызывал угнетения ответа. Трифтазин в использованном нами диапазоне доз (от 3 до 7 мг/кг) ответа в пирамидах при электрическом раздражении конечности не угнетал.

При наличии сходства между транскаллозальной и ассоциативной передачей в отношении чувствительности к наркотикам между этими ответами имеется разница: в дозах, при которых происходит увеличение транскаллозального ответа, наркотики уменьшают амплитуду рефлекторного пирамидного и внутрикоркового ответа. Причиной отмеченных различий может служить то обстоятельство, что транскаллозальный и прямой корковый ответ в наших опытах регистрировался у кураризированных животных тогда как непременным условием получения пирамидного ответа явля-

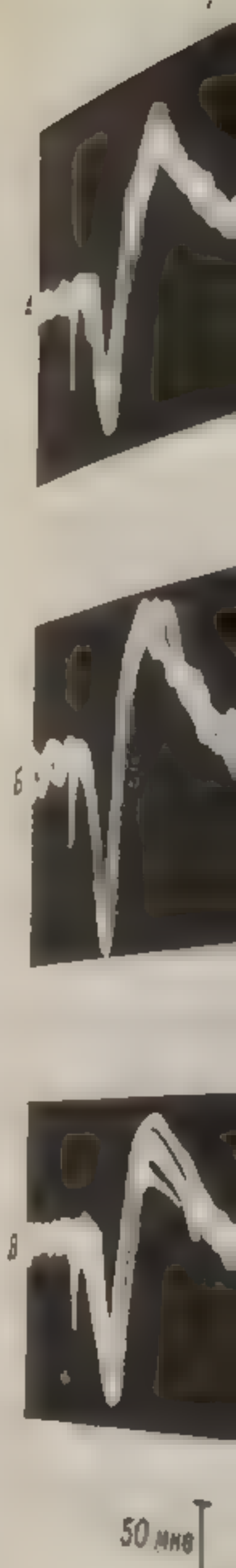


Рис. 25. Отсутствие эффекта транскаллозного (2) и внутрикоркового (3) ответа на введение препарата; 1 — до введения препарата.

Таким образом, до введения препарата в исходном состоянии не наблюдалось депрессии. Хлоралоза в дозах, вызывающих депрессию транскаллозного ответа, не оказывала влияния на внутрикорковый ответ. Таким образом, транскаллозный ответ в специфической коре, т. е. у кошек, при кураризации натрия и транскаллозных животных в этих условиях не подтверждают его специфичности.

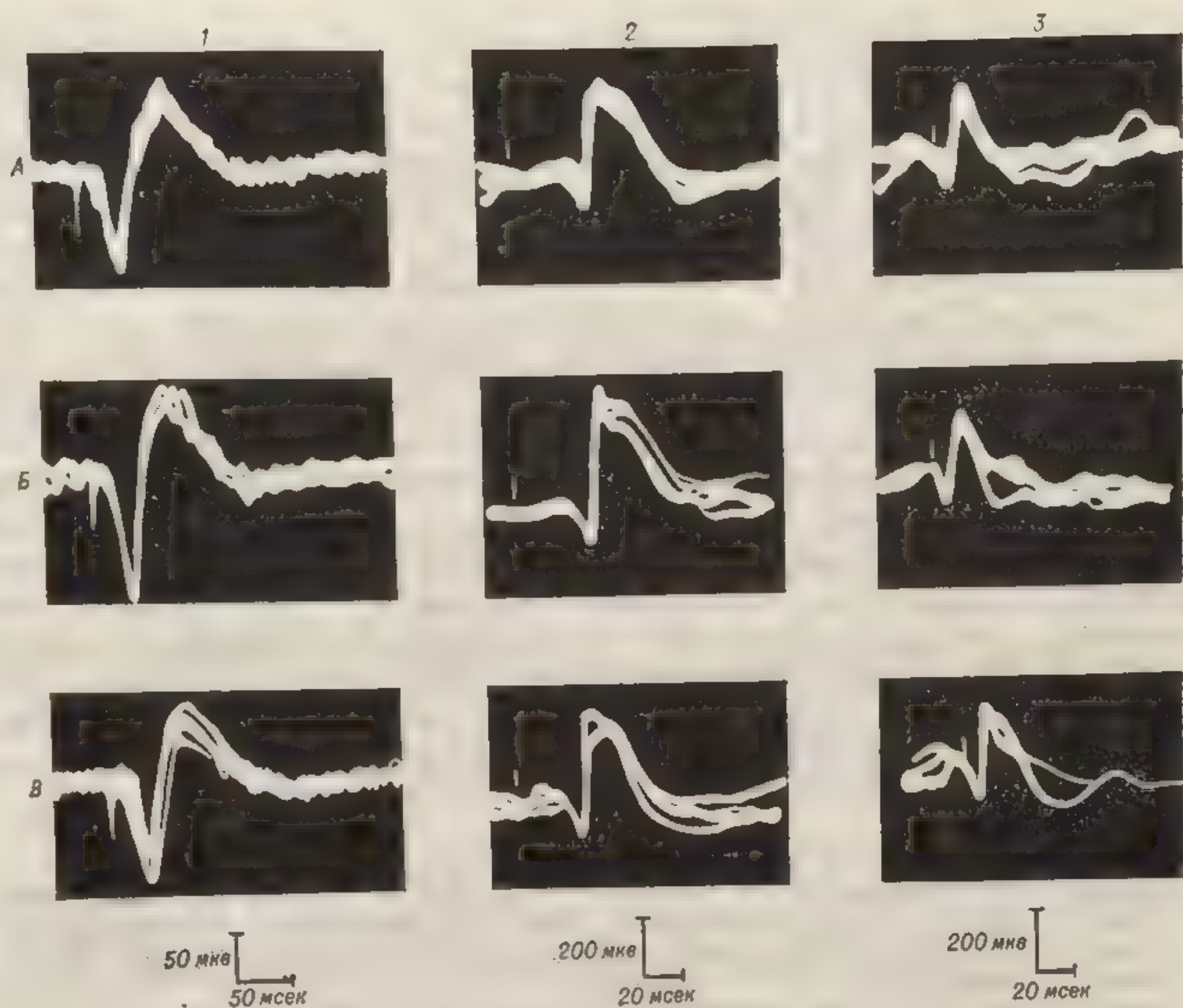


Рис. 25. Отсутствие эффекта трифтазина в отношении рефлекторного пирамидного (1), первичного (2) и внутрикоркового (3) ответов.
А — до введения препарата; Б — через 30 минут; В — через 60 минут после введения трифтазина (5 мг/кг в вену).

лось предварительное введение хлоралозы (Denney и Thompson, 1967). Таким образом, до введения тиопентала натрия и оксибутирата натрия в одном случае имеется нормальная биоэлектрическая активность, а в другом уже в исходном состоянии имеется определенная степень депрессии. Хлоралоза в дозе 25—30 мг/кг, судя по ЭЭГ, вызывает умеренно выраженную депрессию. Поэтому тиопентал натрия и оксибутират натрия в небольших дозах, не эффективных у животных без наркоза, на фоне предварительно введенной хлоралозы вызывают не увеличение потенциалов, характерное для депрессии ЭЭГ умеренной глубины, а угнетение их, свойственное максимально глубокой депрессии. Это предположение подтвердилось в специальной серии экспериментов, в которой транскаллозальный ответ регистрировали в тех же условиях, что и пирамидный, т. е. у кошек, предварительно получавших хлоралозу. Оказалось, что тиопентал натрия и оксибутират натрия в малых дозах, при которых у кураризированных животных транскаллозальные ответы не изменяются, в этих условиях вызывают сильное угнетение потенциалов. Эти опыты подтверждают мнение о том, что характер наркоза может определять особенности эффектов фармакологических веществ.

Таким образом, можно сделать вывод, что наркотические вещества (тиопентал натрия и оксибутират натрия) оказывают прямое влияние на дендритные, транскаллозальные и пирамидные ответы, ■ нейроплегические вещества (аминазин и трифтазин) такими свойствами не обладают. Эти данные свидетельствуют о том, что наркотики могут оказывать прямое действие на кору головного мозга, а нейролептики не оказывают влияния на указанные виды кортикальной синаптической передачи.

Подводя итог всему сказанному, нетрудно видеть, что в действии многих нейротропных веществ имеется выраженная избирательность в отношении определенных синаптических контактов. Поскольку нервная деятельность детерминирована функциональными системами (ансамблями) нейронов, для выяснения механизма действия нейротропных средств необходимо учитывать это обстоятельство и располагать сведениями, на какие функциональные системы нейронов оказывают влияние данные вещества, вмешиваясь в синаптическую передачу возбуждения, обеспечивающую функциональное единство конкретной ассоциации нейронов. Эта проблема составляет предмет наших дальнейших исследований по изучению механизма действия наркотиков, нейролептиков, транквилизаторов, анальгетиков, стимуляторов и других нейротропных средств.

ЛИТЕРАТУРА

- Аганянц Е. К., Бенсман В. М. Изменение порога двигательной реакции в ответ на прямое раздражение коры головного мозга и рефлекторной возбудимости спинного мозга при эфирном наркозе с искусственной гипервентиляцией. Бюлл. exper. биол., 1965, 8, 9.
- Бродал А. Ретикулярная формация мозгового ствола. М., 1960.
- Булаев В. М. О влиянии оксибутирата натрия, виадрила и гексенала на биоэлектрическую активность нейронов спинного мозга. Фармакол. и токсикол., 1967, 30, 294.
- Вальдман А. В. Влияние наркотиков, анальгетиков ■ холинергических веществ на течение коленного рефлекса. Фармакол. ■ токсикол., 1950, 13, 6, 6.
- Вальдман А. В. Влияние наркотиков, анальгетиков ■ холинергических веществ на мигательный рефлекс при раздражении разных рецептивных зон. Фармакол. ■ токсикол., 1951, 14, 5, 10.
- Вальдман А. В. Влияние наркотиков, анальгетиков ■ холинергических веществ на сгибательный и перекрестный разгибательный рефлекс. Фармакол. и токсикол., 1952, 15, 14.
- Вальдман А. В. (ред.). Новые данные по фармакологии ретикулярной формации и синаптической передачи. Л., 1958.
- Вальдман А. В. Влияние анальгетиков на проведение возбуждения по специфическим ■ диффузным афферентным путям. В кн.: Исследования по фармакологии ретикулярной формации и синаптической передачи. Л., 1961, с. 75.
- Вальдман А. В. Фармакология головного мозга. ■ кн.: Актуальные проблемы фармакологии ретикулярной формации ■ синаптической передачи. Л., 1963, с. 9.
- Галкин В. С. О значении рецепторных аппаратов для работы высших отделов нервной системы. Арх. биол. наук, 1933, 33, 1, 27.
- Джаспер Г. Г. (ред.). Ретикулярная формация мозга. М., 1962.
- Дуринян Р. А. Центральная структура афферентных систем. Л., 1965.
- Закусов В. В. Изменение времени рефлекса при действии некоторых наркотических веществ. Физиол. ж. СССР, 1937, 23, 276.
- Закусов В. В. Изменение времени рефлекса при действии некоторых веществ, возбуждающих центральную нервную систему. Физиол. ж. СССР, 1939а, 24, 668.
- Закусов В. В. Сравнительное действие наркотических веществ на разные отделы центральной нервной системы. Фармакол. ■ токсикол., 1939б, 2, 65.

- Закусов В. В. Влияние некоторых химических веществ с наркотическим и стимулирующим типом действия на передачу возбуждения с пирамидных путей. Фармакол. и токсикол., 1948, 11, 6, 5.
- Закусов В. В., Островская Р. У. Влияние оксибутирата натрия на транскаллозальные и дендритные потенциалы. Бюлл. exper. биол., 1967, 11, 85.
- (Закусов В. В., Островская Р. У.). *Zakusov V. V., Ostrovskaja R. U.* The influence of hypnotics and tranquillizers on some evoked cortical potentials. *Neuropharmacology*, 1971, 10, 1.
- Иванова З. Н. Влияние некоторых фармакологических веществ на рефлексы с париетальной плевры и области корня легких. Фармакол. и токсикол., 1953, 16, 5, 21.
- Иванова З. Н. Влияние некоторых фармакологических веществ в различных сочетаниях на рефлексы с париетальной плевры и области корня легких. Фармакол. и токсикол., 1965, 19, 2, 20.
- Иванова З. Н. Влияние наркотиков, анальгетиков и аминазина на рефлекторные реакции, возникающие с сосудов малого круга кровообращения. Бюлл. exper. биол., 1960, 50, 8, 100.
- Иванова З. Н. Влияние наркотиков, анальгетиков и аминазина на дыхательные и сердечно-сосудистые рефлексы с различным уровнем замыкания и рефлекторные дуги в центральной нервной системе. В кн.: Исследования по фармакологии ретикулярной формации и синаптической передачи. Л., 1961, с. 193.
- Каверина Н. В. Влияние некоторых наркотических веществ на висцеровисцеральные рефлексы. Фармакол. и токсикол., 1951, 14, 2, 20.
- Каверина Н. В., Миловидова Е. С. Влияние алкалоидов *Rauwolfia serpentina* на вегетативные рефлексы. Фармакол. и токсикол., 1956, 19, 3, 36.
- Кролевец Г. Н. Влияние нейролептических и наркотических веществ на биоэлектрическую активность гиппокампа. Дисс. канд. М., 1969.
- Круглов Н. А. Влияние морфина, текодина, фенадона и промедола на скорость проведения возбуждения в нервном центре. Фармакол. и токсикол., 1957, 30, 3, 9.
- Круглов Н. А. Влияние аминазина и мепазина на центральное проведение возбуждения в некоторых двигательных рефлексах. Фармакол. и токсикол., 1958, 31, 1, 34.
- Ладинская М. Ю. Влияние некоторых анальгетических веществ и новокаина на рефлексы с сердца. Фармакол. и токсикол., 1959, 22, 2, 104.
- Мэзун Г. Бодрствующий мозг. М., 1960.
- Нарикашвили С. П. Неспецифические структуры головного мозга и воспринимающая функция коры больших полушарий. Тбилиси, 1962.
- Нарикашвили С. П. Ассоциативная область коры больших полушарий головного мозга и ее взаимодействие с сенсорными зонами. Ж. высш. нервн. деят., 1969, 19, 110.
- Наумова Т. С. Физиология ретикулярной формации. М., 1963.
- Окуджава В. М. Активность верхушечных дендритов в коре больших полушарий. Тбилиси, 1963.
- Островская Р. У. Соотношение изменений электрокортикограммы и некоторых вызванных кортикальных ответов под влиянием тиопентал-натрия. Бюлл. exper. биол., 1969, 8, 65.
- Островская Р. У., Маркович В. В. Влияние некоторых депримирующих веществ на рефлекторный пирамидный ответ. Бюлл. exper. биол., 1970, 5, 55.
- Раевский К. С., Любимов Б. И., Клыгуль Т. А. К фармакологии трифтазина. Ж. невропатол. и псих., 1964, 64, 1868.
- Ройтбак А. И. Биоэлектрические явления в коре больших полушарий. Тбилиси, 1955.
- Росси Дж. Ф., Цанкетти Л. Ретикулярная формация ствола мозга. М., 1960.
- Серков Ф. Н., Макулькин Р. Ф. Вызванные потенциалы гиппокампа. Физиол. ж. СССР, 1966, 52, 645.
- Синицын Л. Н. Влияние анальгетиков на реактивные потенциалы афферентных систем головного мозга. Фармакол. и токсикол., 1961, 24, 259.
- Синицын Л. Н. Влияние морфина на реактивные потенциалы коры головного мозга при афферентной стимуляции разной модальности. Фармакол. и токсикол., 1962, 25, 387.
- Успенский А. Е. Влияние натриевой соли гамма-оксимасляной кислоты на синаптическую передачу возбуждения в спинном мозге. Фармакол. и токсикол., 1964, 27, 619.

- Успенский А. Е. Влияние оксибутирата натрия на рефлексы, замыкающиеся на разных уровнях центральной нервной системы. Фармакол. и токсикол., 1965а, 28, 252.
- Успенский А. Е. Влияние оксибутирата натрия на моно- и полисинаптические рефлексы, замыкающиеся в системе тройничного нерва. Фармакол. и токсикол., 1965б, 28, 265.
- Чурюканов В. В. Влияние оксибутирата натрия на проведение возбуждения в афферентных путях чревного нерва. Фармакол. и токсикол., 1966, 29, 658.
- Чурюканов В. В. Влияние оксибутирата натрия на проведение возбуждения в афферентных путях чревного нерва. Дисс. канд. М., 1967.
- Adrian E. D. The impulses by sensory nerve endings. J. Physiol., 1926, 62, 33.
- Adrian E. D. Afferent discharges to the cerebral cortex from peripheral sense organs. J. Physiol., 1941, 100, 159.
- Adrian E. D., Moruzzi G. Impulses in the pyramidal tract. J. Physiol., 1939, 97, 153.
- Aidar O., Geohagan W. A., Ungewitter Luise. Splanchnic afferent pathways in the central nervous system. J. Neurophysiol., 1952, 15, 131.
- Amassian Y. E. Cortical representation of visceral afferents. J. Neurophysiol., 1951, 14, 433.
- Andersen P. Interhippocampal impulses. 1. Origin, course and distribution in cat, rabbit and rat. Acta physiol. scand., 1959, 47, 63.
- Andersen P. Interhippocampal impulses. 11. Apical dendritic activation of CA I Neurons. Acta physiol. scand., 1960, 48, 2—3, 178.
- Arduini A., Arduini M. G. Effect of drugs and metabolic alterations on brain stem arousal mechanism. J. Pharmacol. exp. Therap., 1954, 110, 76.
- Bailey P., Bremer F. A sensory cortical representation of vagus nerve. With a note on the effects of low blood pressure on the cortical electrogram. J. Neurophysiol., 1938, 1, 405.
- Bishop G. H., Clare Margaret H. Responses of cortex to direct electrical stimuli applied at different depths. J. Physiol., 1953, 16, 1.
- Bovet D., Longo V., Silvestrini B. Les methodes d'investigations electrophysiologiques dans l'etude des medicaments tranquilisants; contribution a la pharmacologie de la formation reticulair. In: Psychotropic Drugs. Amsterdam, 1957, p. 193.
- Bradley P. B., Elkes J. The effects of some drugs on the electrical activity of the brain. Brain, 1957, 80, 77.
- Brazier Marie. The action of anaesthetics on the nervous system with special reference to the brain stem reticular system. Brain mechanism and consciousness. Oxford, 1954, p. 163.
- Bremer F. "Cerveau isole" et physiologie de sommeil. C. R. Soc. Biol., 1935, 118, 1235.
- Bremer F. Nouvelles recherches sur le mecanisme du sommeil. C. R. Soc. Biol., 1936a, 122, 460.
- Bremer F. Activite electrique du cortex cerebral dans les etats du sommeil et de veille chez le chat. C. R. Soc. Biol., 1936b, 122, 464.
- Bremer F. Physiology of the corpus callosum. In: The brain and human behavior. Ass. Research nerv. ment. Dis. New York — Baltimore, 1958, 36, 424.
- Capon A. Nouvelles recherches sur l'effet d'eveil de l'adrenaline. J. Physiol., Paris, 1959, 51, 424.
- Capon A. Analyse de l'effet d'eveil exerce par l'adrenaline et d'autres amines sympathicomimetiques sur l'electrocorrigramme du lapin non narcotise. Arch. int. Pharmacodyn., 1960, 127, 141.
- Chang H. T. Dendritic potential of cortical neurones produced by direct electrical stimulation of the cerebral cortex. J. Neurophysiol., 1951, 14, 1, 95.
- Chang H. T. Cortical response to activity of callosal neurons. J. Neurophysiol., 1953, 16, 117.
- Clare Margaret H., Bishop G. H. Properties of dendrites: apical dendrites of the cat cortex. EEG Clin. Neurophysiol., 1955, 7, 85.
- Crismon Cathrine. Chlorpromazine and imipramine: parallel studies in animals. Psychopharmacol. Bull. (Washington), 1967, 4, 2.
- Curtis H. J. Intercortical connections of corpus callosum as indicated by evoked potentials. J. Neurophysiol., 1940a, 3, 407.

- Curtis H. J. An analysis of cortical potentials mediated by the corpus callosum. *J. Neurophysiol.*, 1940b, 3, 414.
- Curtis H. J., Bard P. Intercortical connections of corpus callosum as indicated by evoked potentials. *Am. J. Physiol.*, 1939, 126, 473.
- Denney D., Thompson R. F. The relationship between association responses and activity in the pyramidal tract. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1967, 23, 248.
- Downman C. B. B. Cerebral destination of splanchnic afferent impulses. *J. Physiol.*, 1951, 113, 434.
- Dunlop C. W. Viscero-sensory and somato-sensory representation in the rhinencephalon. *Electroencephal. Clin. Neur.*, 1958, 10, 297.
- Forbes A., Morison B. R. Cortical response to sensory stimulation under deep barbiturate narcosis. *J. Neurophysiol.*, 1939, 2, 112.
- French J. D., Verzeano M., Magoun H. W. An extralemniscal sensory system in the brain. *Arch. Neur. Psychiat.*, 1953a, 69, 505.
- French J. D., Verzeano M., Magoun H. W. A neural basis of the anesthetic state. *Arch. Neur. Psychiat.*, 1953b, 69, 519.
- Fujita S., Yasuhara M., Ogiu K. Studies on sites of action of analgesics. 1. The effect of analgesics on afferent pathways of several nerves. *Jap. J. Pharmacol.*, 1953, 3, 27.
- Fujita S., Yasuhara M., Yamamoto S., Ogui K. Studies on sites of action of analgesics. 2. The effect of analgetics on afferent pathways of pain. *Jap. J. Pharmacol.*, 1954, 4, 41.
- Gangloff H., Monnier M. The topical action of morphine, levorphanol (lenorphan) and the morphine antagonist levorphanol on the unanesthetized rabbits brain. *J. Pharm. exp. Ther.*, 1957, 121, 78.
- Gardner E., Thomas L. M., Morin F. Cortical projections of fast visceral afferents in the cat and monkey. *Am. J. Physiol.*, 1955, 183, 438.
- Gernandt B., Zotterman J. Intestinal Pain: an electrophysiological investigation on mesenteric nerves. *Acta physiol. scand.*, 1946, 12, 56.
- Grafstein B. Organization of callosal connection in suprasylvian gyrus of cat. *J. Neurophysiol.*, 1959, 22, 504.
- Green L. D., Adey W. R. Electrophysiological studies of hippocampal connections and excitability. *Electroencephal. Clin. Neurophysiol.*, 1956, 8, 245.
- Hiebel G., Bonvallet M., Dell P. Action de la chlorpromazine (Largetil 4560 RP) au niveau du système nerveux central. *Sem. Hôp. Paris*, 1954, 30, 2346.
- Jones E. G. Pattern of cortical and thalamic connections of the somatic sensory cortex. *Nature*, 1967, 216, 704.
- Killam E. K. Drug action on the brain-stem reticular formation. *Pharmacol. Rev.*, 1962, 14, 175.
- Kitasato H. The change in the surface negative cortical response during nembutal anesthesia and firing level of neurons in the cortex of rabbit. *Jap. J. Physiol.*, 1965, 15, 1, 71.
- Koll W. Studien über den Antagonismus von Narcotica und Analeptica, am Zentralnervensystem. *Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol.*, 1936, 184, 365.
- Li L. C. Some properties of pyramidal neurons in motor cortex with particular reference to sensory stimulation. *J. Neurophysiol.*, 1959, 22, 385.
- Liddell E. G. T., Sherrington Ch. A comparison between certain features of the spinal flexor reflex and the decerebrate extensor reflex respectively. *Proc. roy. Soc.*, 1923, 95, 299.
- Longo V. G., Silvestrini B. Action of eserine and amphetamine on the electrical activity of the rabbit brain. *J. Pharmacol.*, 1957a, 120, 160.
- Longo V. G., Silvestrini B. Effects of adrenergic and cholinergic drugs injected by intracarotid route on electrical activity of brain. *Proc. Soc. exp. Biol.*, 1957b, 94, 43.
- Longo V., Silvestrini B. Contribution à l'étude des rapports entre le potentiel reticulaire et l'état d'anesthésie et l'activité électrique cérébrale. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1958, 10, 111.
- Maar de E. W. J., Martin W. R., Unna K. P. Chlorpromazine II. The effects of chlorpromazine on evoked potentials in the midbrain reticular formation. *J. Pharmacol. exp. Therap.*, 1958, 124, 77.
- Magni F., Moruzzi G., Rossi G., Zenchetti A. EEG arousal following activation of the lower brain stem by selective injection of barbiturate into the vertebral circulation. *Arch. ital. Biol.*, 1959, 97, 37.

- Marshall W. H., Woolsey C. N., Bard P. Cortical representation of tactile sensibility as indicated by cortical potentials. *Science*, 1937, 85, 388.
- Marshall W. H., Woolsey C. N., Bard P. Observation on cortical somatic sensory mechanisms of cat and monkey. *J. Neurophysiol.*, 1941, 4, 1.
- Martin W. R., Demaar E. W. J., Unna R. R. Chlorpromazine I. The action of chlorpromazine and related phenothiazines on the EEG and its activation. *J. Pharmacol. exp. Therap.*, 1958, 122, 343.
- McLeod J. G. Thalamic representation of splanchnic nerve afferents in the cat. *J. Physiol.*, 1956, 133, 16P.
- McLeod J. G. The representation of the splanchnic afferent pathways in the thalamus of the cat. *J. Physiol.*, 1958, 140, 462.
- McKenzie G. S., Beechey N. R. The effects of morphine and pethidine on somatic evoked responses in the midbrain of the cat and their relevance to analgesic. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1962, 14, 501.
- Metter van, Avala I. F. EEG effect of intracarotid or intravertebral arterial administration of d-amphetamine in rabbits with basilar artery ligation. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1961, 13, 382.
- Mickle W. A., Ades H. W. A composite sensory projection area in the cerebral cortex of the cat. *Am. J. Physiol.*, 1952, 170, 682.
- Monnier M. Topic action of psychotropic drugs on the electrical activity of cortex, rhinencephalon and mesodiencephalon (excitement, tranquillization, sedation and sleep). In: *Psychotropic Drugs*. Amsterdam, 1957, 217.
- Monnier M., Gangloff H. Action of chlorpromazine, reserpine and serotonin on the unanesthetized rabbit's brain (cortex, diencephalon, rhinencephalon and reticular formation). *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1956, 8, 700.
- Monnier M., Krupp P. Electrophysiologische Analyse der Wirkungen verschiedener Neuroleptika (Chlorpromazine, Reserpin, Tofranil, Meproamat). *Schweiz. med. Wschr.*, 1959, 89, 430.
- Moruzzi G., Magoun H. W. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1949, 1, 455.
- Newman P. P. Single unit activity in the viscerosensory areas of the cerebral cortex. *J. Physiol.*, 1962, 160, 284.
- Patton H. D., Amassian V. E. Thalamic relay of splanchnic afferent fibres. *Amer. J. Physiol.*, 1951, 167, 815.
- Plumer A. J., Earl A. E., Scheider J. A., Trapold J., Barret W. Pharmacology of Rauwolfia alkaloids including reserpine. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1954, 59, 8.
- Rinaldi F., Himwich H. E. A comparison of effects of reserpine and some barbiturates in the electrical activity of cortical and subcortical structures in the brain of rabbits. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1955, 61, 27.
- Schneider J. A. Antagonism of the reserpine to morphine analgesia in mice. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1954, 87, 3, 614.
- Schneider J. A., Earl A. E. Behavioral and electroencephalographic studies with serpasil (reserpine) a new alkaloid from *Rauwolfia serpentina* B. *Fed. Proc.*, 1954a, 13, 130.
- Schneider J. A., Earl A. E. Effects of serpasil on behavioric and autonomic regulating mechanisms. *Neurology*, 1954b, 4, 657.
- Silvestrini B., Longo V. G. Selective activity of morphine on the "EEG arousal reaction" to painful stimuli. *Experientia*, 1956, 12, 436.
- Woolsey C. W., Fairman D. Contralateral, ipsilateral and bilateral representation of cutaneous receptors in somatic areas I and II of the cerebral cortex of pig, sheep and other mammals. *Surgery*, 1946, 19, 684.

ВЛИЯНИЕ НЕЙРОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ НА СПОСОБНОСТЬ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ К СУММАЦИИ ИМПУЛЬСОВ, ПОСЛЕДЕЙСТВИЕ И ЛАБИЛЬНОСТЬ РАЗНЫХ ЗВЕНЬЕВ РЕФЛЕКТОРНЫХ ПУТЕЙ

Явление суммации возбуждений или нервных стимулов (импульсов) впервые было описано И. М. Сеченовым в 1863 г. В опытах на лягушке он показал, что при сочетании двух или большего числа раздражений периферических рецепторов или афферентных нервов наблюдаются рефлексорные реакции, которые не возникают при каждом раздражении в отдельности. Позднее феномен суммации был показан на многих объектах, и оказалось, что способность суммировать возбуждения в той или иной мере свойственна всем живым структурам.

Особенно ярко суммационная способность выражена у нервной системы. Как правило, одиночные импульсы не вызывают состояния возбуждения нервных центров; для осуществления даже самого элементарного рефлекса необходима суммация импульсов. Как показал Н. Е. Введенский (1884), состояние центрального возбуждения или торможения может быть достигнуто в зависимости от интервалов между стимулами. Большое значение имеет суммация импульсов в деятельности органов чувств. Многие проявления нервной деятельности реализуются в виде ритмической активности, возникающей под влиянием внешних стимулов или спонтанно. Даже при одиночном раздражении рецепторных образований они генерируют серию импульсов, распространяющихся по аксону (Adrian, 1926, 1932). Точно так же синаптические структуры генерируют ритмические разряды в ответ на одиночные импульсы. В общем совершенно очевидно, что суммация импульсов лежит в основе нервной деятельности, включая выработку условных рефлексов, формирование памяти и т. д.

Многими исследователями были сделаны попытки выяснить зависимость между числом, силой, частотой и длительностью раздражений (Stirling, 1874; Ward, 1880; Matthaei, 1920; 1923a, b; Veszi, 1920; Plattner, 1921; Rosenak, 1923; Bremer, 1927, 1929, 1930). Наиболее точно общие законы суммации были сформулированы Lapicque (1924, 1925, 1926, 1936), определившим зависимость между числом и силой раздражений и между силой и интервалами раздражений. Эти закономерности были подвергнуты им математическому анализу и представлены в виде экспоненциальных кривых (рис. 26).

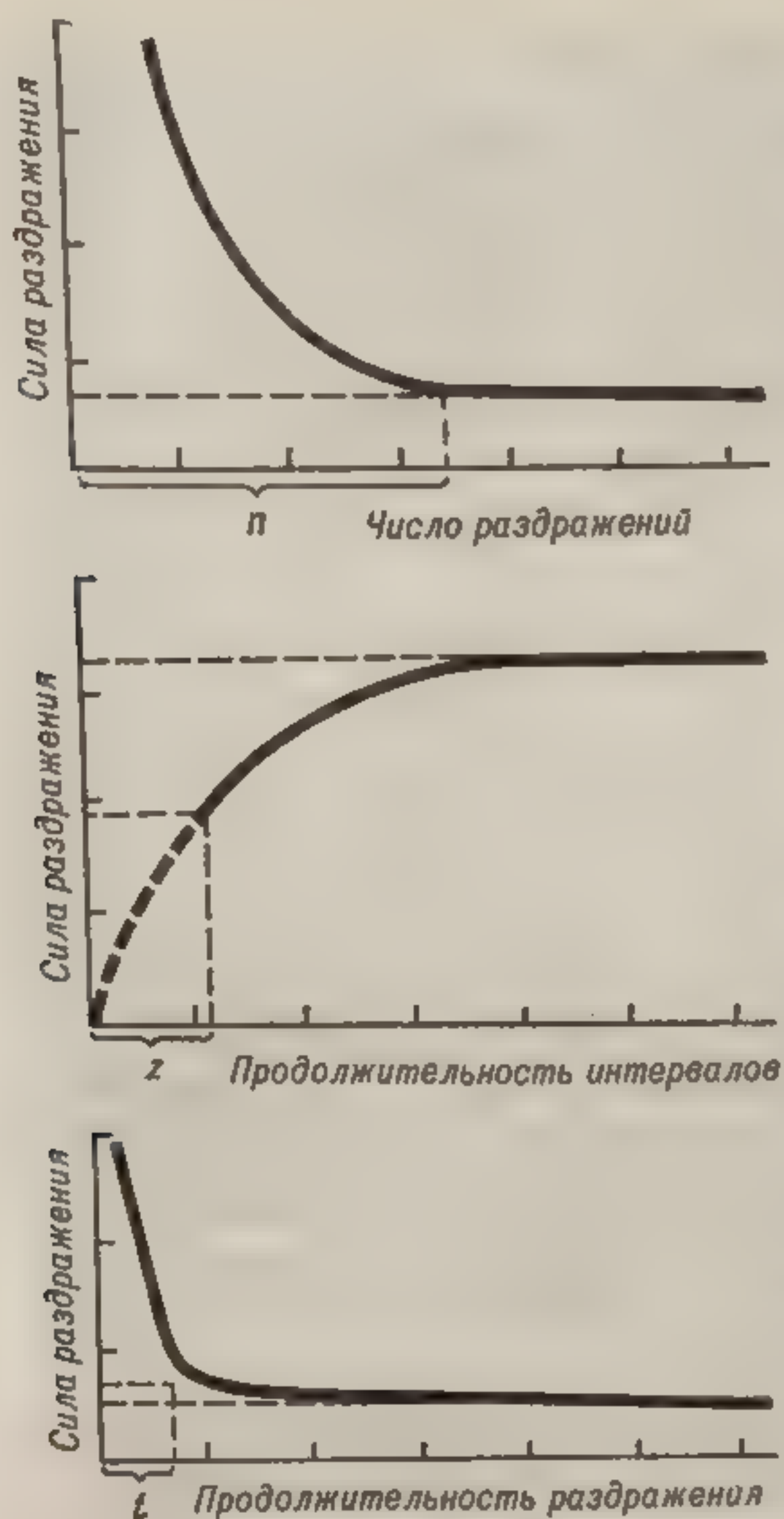


Рис. 26. Общие законы суммации (Lapicque, 1925).

По Lapicque, существует два вида суммации стимулов: непрямая и прямая. Первая представляет суммацию возбуждений и осуществляется в нервных центрах при раздражении афферентных нервов или рецепторных образований, т. е. центральная суммация, а вторая является суммацией раздражений и происходит на месте нанесения таковых непосредственно на объект, т. е. периферическая суммация.

Еще И. М. Сеченов (1863) высказал предположение, что при раздражении афферентного нерва отдельными подпороговыми стимулами суммация импульсов происходит в сером веществе спинного мозга, Lapicque (1912) обнаружил, что при охлаждении спинного мозга суммация импульсов нарушается, в то время как при охлаждении афферентных нервов этого не происходит. Eccles и Sherrington (1930) наблюдали суммацию импульсов при раздражении разных рецепторных полей. Таким образом, была доказана суммация возбуждений в нервных центрах. Непрямая суммация представляет особый интерес, так как она дает возможность судить о возбудимости нервных центров интактного животного.

Суммация раздражений, или периферическая суммация, изучалась Adrian и Lucas (1912), И. Л. Каном (1926), С. М. Свердловым (1933) на нервно-мышечном препарате, Cannon и Rosenblueth (1937) на симпатических нервах. При этом найденные ими закономерности полностью совпадают с общими законами суммации импульсов, установленными Lapicque (1925).

Различают еще суммацию во времени, когда отдельные подпороговые стимулы следуют друг за другом с малыми интервалами времени, и суммацию в пространстве, когда подпороговые стимулы охватывают разное число рецепторов (Fulton, 1943). Примером пространственной суммации в нервных центрах может служить конвергенция импульсов и связанное с ней явление облегчения (Sherrington, 1906).

Количественные закономерности суммации были разработаны Lapicque (1936). По Lapicque, каждый стимул вызывает некоторое количество возбуждения, часть которого может суммироваться с новым количеством возбуждения. Пусть l есть количество возбуждения и $1/q$ — остаток его к моменту возникновения второго стимула. Тогда количество остаточного возбуждения после стимулов будет выражаться геометрической прогрессией:

$$1 + 1/q + 1/q^2 + \dots + 1/q^{n-1}.$$

Например, если $1/q = 1/2$, то получается следующий ряд: $1/2 + 1/4 + 1/8 + 1/16 + 1/32 + 1/64$ и т. д., а если $1/q = 1/4$, то тогда мы имеем: $1/4 + 1/16 + 1/64$. Приняв, что некоторый физиологический предел составляет $1/100$, нетрудно видеть, что в первом случае этот предел достигается после шестого, а во втором — после третьего стимула. Сумма Σ ряда $1 + 1/q + 1/q^2 + \dots$, как известно, выражается формулой:

$$\Sigma = 1 + \frac{1}{q-1}.$$

Отсюда, если обозначить количество возбуждения, производимое каждым стимулом, через V , а пороговую величину через U , тогда:

$$V \left(1 + \frac{1}{q-1} \right) = U.$$

$$V = U \left(1 - \frac{1}{q} \right).$$

Заменив $1/q$ его экспоненциальным выражением $e^{-\frac{\varepsilon}{z}}$, где e — основание натуральных логарифмов, ε — длительность интервалов, а z — константа времени, характеризующая способность ткани к суммации импульсов, имеем:

$$V = U \left(1 - e^{-\frac{\varepsilon}{z}} \right). \quad (1)$$

Если $\varepsilon = \infty$, то $e^{-\frac{\varepsilon}{z}} = 0$ и, следовательно, $V_{\infty} = U$, а если обозначить V при интервале ε через V , тогда путем преобразования формулы (1) получаем:

$$e^{-\frac{\varepsilon}{z}} = 1 - \frac{V}{U}.$$

Таким образом, чем короче интервал, тем при меньшей силе стимулов возникает эффект (закон частоты), и чем сильнее стимулы, тем меньшее число их необходимо для достижения одного и того же эффекта (закон числа).

Эти законы суммации вполне согласуются с представлениями о химической природе нервного возбуждения. По современным представлениям механизм суммации возбуждений в нервных центрах осуществляется следующим образом. Как известно, потенциал действия в нейроне возникает, когда деполяризация постсинаптической мембраны нервной клетки достигает определенного критического уровня. Такая деполяризация происходит под влиянием возбуждающего медиатора, выделенного нервными окончаниями. Количество медиатора, поступающего в синаптическую

щель при каждом отдельном импульсе, недостаточно для деполяризации постсинаптической мембраны. Необходима серия импульсов, поступающих к одному и тому же синапсу, следующих друг за другом с достаточно малым интервалом времени, или импульсы должны поступать ко многим синапсам, расположенным на одной и той же нервной клетке, чтобы возник возбуждающий постсинаптический потенциал пороговой величины и произошло распространение нервного возбуждения. В обоих случаях происходит суммация постсинаптических потенциалов с той лишь разницей, что в первом случае имеет место их суммация во времени, а во втором — в пространстве.

Проблема влияния фармакологических веществ на способность центральной нервной системы к суммации импульсов долгое время оставалась мало изученной. Некоторые сведения по этому вопросу содержались в работах Veszi (1920), Matthaei (1920, 1923a, b), Bremer и Moldaver (1933). В опытах на лягушках эти авторы показали, что вещества с депримирующим типом действия — наркотики, морфин и бромиды — ослабляют суммацию импульсов в центральной нервной системе, а стрихнин усиливает ее. В этом отношении интересны еще наблюдения Schriever и Perschmann (1935a, b, c, 1936), которые изучали влияние различных веществ на суммацию импульсов в центральной нервной системе в аспекте изменения субординационных связей. Авторы нашли, что при непосредственной аппликации на средний мозг лягушки хлоралгидрата, паральдегида, уретана, бромидов суммация импульсов в спинном мозге ослабляется, а при воздействии на средний мозг пикротоксина отмечается обратное явление, т. е. суммация импульсов в спинном мозге усиливается.

Исследование суммационной способности центральной нервной системы можно проводить на разных видах животных разнообразными способами. Разработанный нами метод предусматривает постановку опытов на интактных кроликах (В. В. Закусов, 1940). Принцип метода состоит в определении числа стимулов, при котором возникает двигательная реакция в виде флексии задней конечности. Животное во время опыта находится в специальном матерчатом гамачке с четырьмя отверстиями для конечностей. Одна из задних конечностей подвергается раздражению электрическим током от электронного стимулятора с помощью игольчатых электродов, вкалываемых под кожу тыльной поверхности стопы. Двигательная реакция, сопровождающаяся сокращением мышц соответствующей конечности, регистрируется механическим способом или фотоэлементом. Отсчет стимулов осуществляется автоматически электронным счетчиком. Продолжительность каждого стимула составляет 10 мсек, а интервалы между ними равны 0,5 секунды.

В результате наших опытов оказалось, что вещества наркотического типа (хлоралгидрат, уретан, мединал, сульфат магния, морфин) вызывают ослабление суммации импульсов в сравнительно очень малых дозах. Минимальные дозы, вызывающие изменение суммации импульсов, составляют для хлоралгидрата 0,015 г/кг, для уретана — 0,025 г/кг, для мединала — 0,015 г/кг, для сульфата магния — 0,025 г/кг, для гидрохлорида морфина — 0,0005 г/кг веса кролика.

Изменение суммации импульсов при указанных дозах выражается в том, что рефлекторная реакция наступает после нанесения животному большего числа раздражений (той же силы), чем то, которое достаточно, чтобы получить аналогичный эффект до применения испытуемого вещества. Понятно, что такая разница прежде всего обнаруживается при раздражениях слабым током, который и у нормальных животных вызывает рефлекс только после повторных воздействий. При токе большей силы изменения суммации импульсов незаметно. Однако при увеличении доз наркотиков нарушается суммация и более сильных импульсов. Ослабление способности центральной нервной системы к суммации импульсов разной интенсивности происходит в строгой последовательности (рис. 27).

Влияние наркотиков на суммационную способность центральной нервной системы интересно сопоставить с их влиянием на время рефлекторной передачи возбуждения и хронаксию рефлекса. Для этого достаточно сравнить минимальные дозы испытанных веществ, вызывающие отклонение каждой величины в отдельности, применительно к флексорному рефлексу задней конечности кролика (табл. 8).

Анализируя данные, приведенные в табл. 8, в которой помещены также наркотические (для веществ, вызывающих наркоз) и смертельные дозы, можно сделать ряд существенных обобщений. Прежде всего бросается в глаза, что суммация импульсов характеризует функциональное состояние центральной нервной системы при действии весьма малых доз нарко-

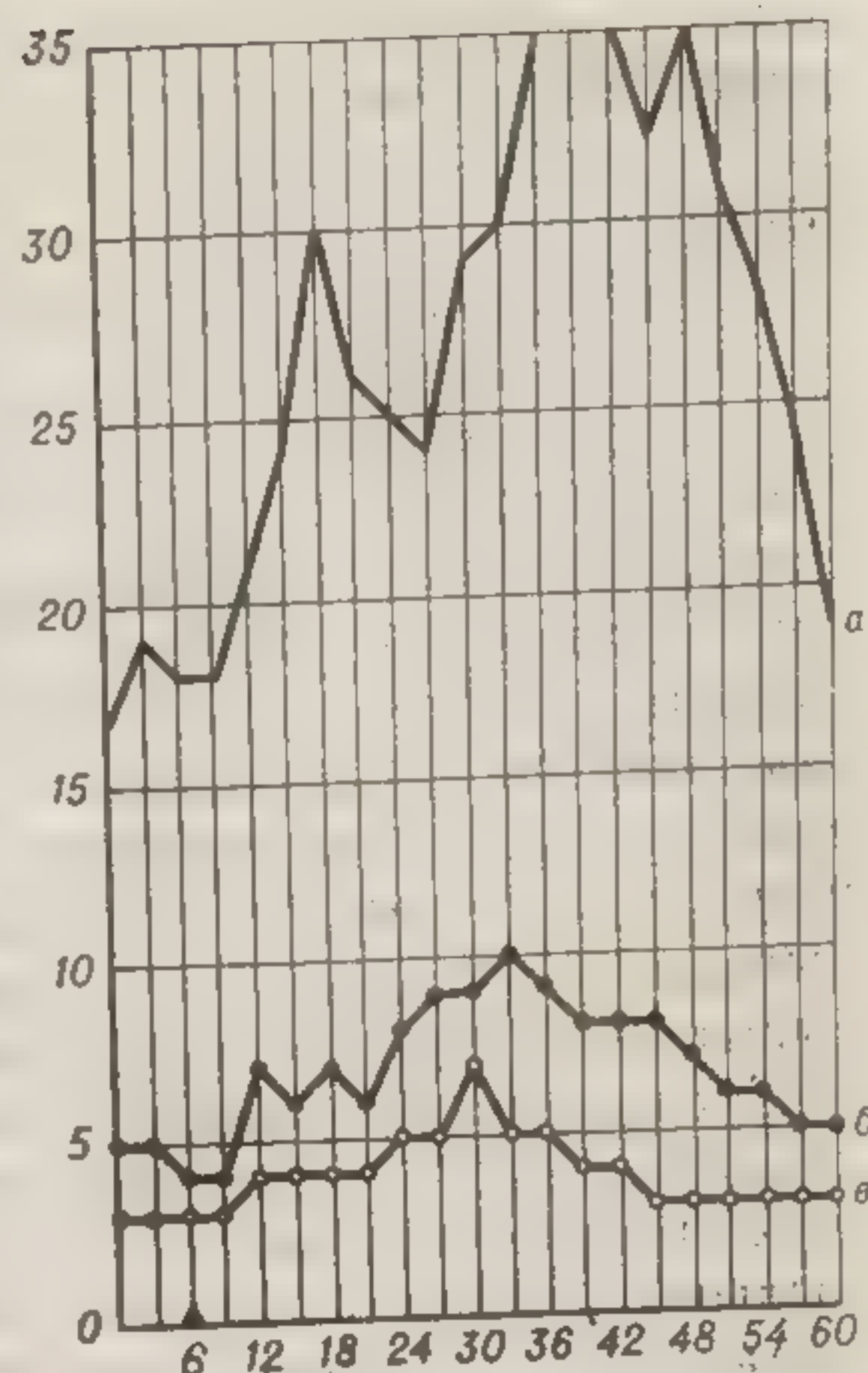


Рис. 27. Влияние морфина на суммацию импульсов.

■ — напряжение 16 в; б — 10 в; в — 6 в. Треугольник — внутривенное введение морфина в дозе 500 мкг/кг. По оси ординат — число импульсов, по оси абсцисс — время в минутах.

ТАБЛИЦА 8

Вещество	Минимальные дозы (г/кг), вызывающие изменение			Дозы, г/кг	
	суммации импульсов	скрытого периода рефлекса	хронаксии рефлекса	наркотические	смертельные
Хлоралгидрат	0,015 (1/160)	0,025 (1/40)	0,05 (1/20)	0,5	1,0
Уретан	0,025 (1/120)	0,05 (1/60)	0,1 (1/30)	2,0	3,0
Мединал	0,015 (1/60)	0,03 (1/33)	0,05 (1/20)	—	1,0
Магния сульфат	0,025 (1/20)	0,05 (1/10)	0,1 (1/5)	—	0,5
Морфина гидрохлорид	0,0005 (1/600)	0,01 (1/30)	0,004 (1/75)	—	0,3

Примечание. В скобках показано отношение данной дозы к смертельной.

тиков и морфина. Например, если сопоставить минимальные дозы, вызывающие изменение суммации импульсов, со смертельными, то оказывается, что первые в несколько десятков или даже сотен раз меньше вторых. По сравнению со скрытым периодом и хронаксией рефлекса суммация импульсов является более ранним показателем изменения возбудимости центральной нервной системы. При этом суммация импульсов не равноценна другим показателям не только в количественном, но и в качественном отношении. Так, если сопоставить минимальные дозы, вызывающие изменение суммации импульсов, с минимальными дозами, вызывающими изменение рефлекторной передачи возбуждения применительно к флексорному рефлексу задней конечности, то оказывается, что для хлоралгидрата, уретана, мединала и сульфата магния разница между этими дозами выражается отношением 1:2, а для морфина 1:20. Значительная разница, хотя и меньшая, получается при сравнении минимальных доз, вызывающих изменение суммации импульсов, с минимальными дозами, вызывающими изменение хронаксии рефлекса.

Суммация импульсов в центральной нервной системе легко нарушается при разного рода внешних воздействиях, в том числе при ноцицептивных раздражениях. Например, даже умеренное болевое раздражение вызывает резкое угнетение суммации. Поэтому мы сочли интересным исследовать влияние ряда веществ, обладающих анальгетическими свойствами (этанол, уретан, мединал, морфин), на центральную суммацию импульсов при болевом раздражении (В. В. Закусов, 1943а, б). Опыты проводились на кроликах по описанному выше методу (стр. 66). Болевое раздражение наносилось электрическим током с помощью специальных электродов, которые вкалывались в кожу контралатеральной задней конечности. Интенсивность болевого раздражения подбиралась так, чтобы суммация слабых импульсов нарушалась в течение 20—30 минут, но чтобы сильные импульсы вызывали рефлекторную реакцию.

Опыты позволили обнаружить очень интересное и важное явление. Оказалось, что при ослаблении суммации импульсов, обусловленном болевым раздражением, наркотики в соответствующих дозах вызывают усиление суммации. Это обстоятельство свидетельствует о том, что вещества, обладающие анальгетическим эффектом, при угнетении нервной деятельности вследствие болевого раздражения не только не способствуют дальнейшему понижению ее возбудимости, но, напротив, могут оказывать на нее даже стимулирующее влияние. Таким образом, понижение возбудимости центральной нервной системы при действии веществ наркотического типа и под влиянием болевого раздражения — феномены разного порядка. Естественно, описанные явления наблюдались только при определенном соотношении дозы препарата и интенсивности болевого раздражения, т. е. степени угнетения нервных центров; при сильном угнетении их деятельности эффект наркотического вещества в малой дозе не может быть обнаружен из-за полного прекращения суммации, а увеличение дозы наркотика было невозможно, так как при этом суммация также угнетается. Что касается особенностей влияния морфина, этанола, уретана и мединала на суммацию в условиях болевого раздражения, то они в принципе вызывают одинаковый эффект, отличаясь лишь по актив-

ности. Наиболее сильным действием в указанном отношении обладают морфин, этанол и уретан, а мединал дает эффект несколько слабее.

Вещества наркотического типа не только ослабляют влияние болевого раздражения на центральную суммацию импульсов, но они способны предупреждать это явление. Как показали наши наблюдения, болевое раздражение не вызывает ослабления суммации или оно выражено в малой степени, если предварительно применяется наркотик. По-видимому, облегчение центральной суммации импульсов веществами наркотического типа при болевом раздражении зависит от ослабления внешнего торможения.

Приведенные факты имеют большое теоретическое значение, так как они могут быть использованы для объяснения положительного действия наркотиков при угнетении нервной деятельности на почве ноцицептивных раздражений. Кроме того, на основании этих данных можно полагать, что угнетение нервной деятельности при действии наркотических веществ и под влиянием болевого раздражения — феномены разной природы.

В связи с тем, что морфин по сравнению с другими веществами наркотического типа оказывает особенно сильное влияние на центральную суммацию импульсов, представлялось интересным выяснить, с какими структурами центральной нервной системы связано указанное явление. Для решения этого вопроса мы поставили опыты на кроликах с экстирпацией некоторых частей головного мозга (В. В. Закусов, 1943б). Прежде всего предстояло выяснить участие коры головного мозга в механизме нарушения суммации импульсов при действии морфина. Для этого были поставлены опыты на животных с удаленной корой. Оказалось, что морфин у таких кроликов вызывает ослабление суммации импульсов в той же дозе, как и у интактных животных, т. е. 0,0005 г/кг. Тогда были проведены опыты на животных с поврежденными таламическими образованиями. У таких кроликов морфин вызывал ослабление суммации импульсов только в значительно больших дозах, превосходящих в 5—10 раз те, которые эффективны у интактных животных.

Отсутствие различий во влиянии морфина на центральную суммацию импульсов у интактных и у декортицированных животных и ослабление ее у животных с поврежденными таламическими ядрами свидетельствуют о том, что изменение суммационной способности центральной нервной системы при действии морфина в значительной степени зависит от этих центров. В пользу этого свидетельствует также тот факт, что морфин, как было отмечено выше (стр. 68), препятствует угнетению нервной дея-

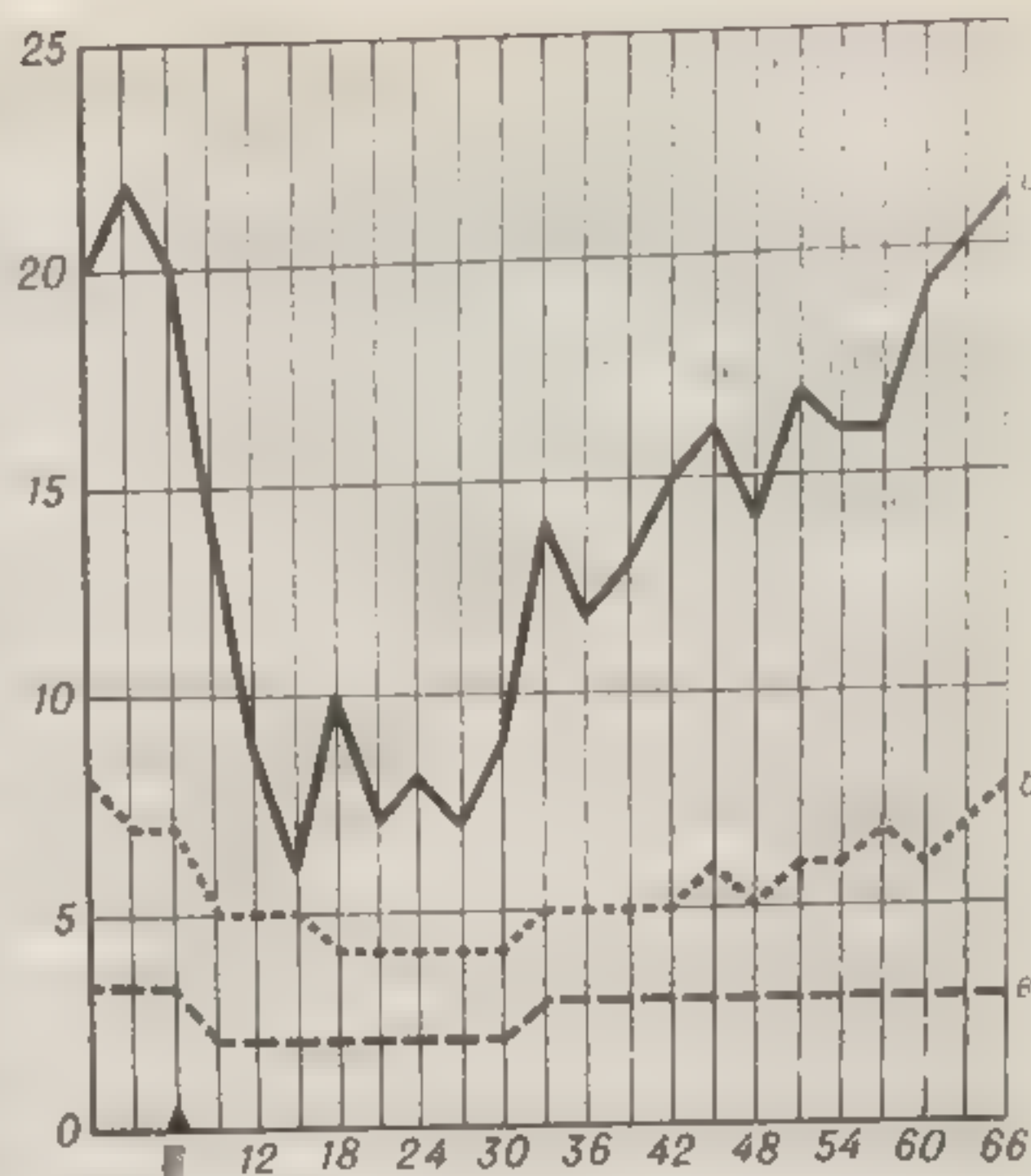


Рис. 28. Влияние стрихнина на суммацию импульсов.

а — напряжение 6 в; б — 12 в; в — 22 в; На осях — обозначения те же, что на рис. 27. Треугольник — внутривенное введение стрихнина в дозе 10 мкг/кг.

тельности при болевом раздражении. Такое заключение полностью совпадает с положением о том, что анальгетический эффект морфина зависит от его влияния на таламические центры болевой чувствительности. Позднее это мнение получило подтверждение в исследованиях Л. Н. Синицына, который показал, что морфин избирательно влияет на передачу возбуждения в неспецифических таламо-кортикальных путях.

Способность центральной нервной системы к суммации импульсов может характеризовать ее функциональное состояние при действии не только веществ наркотического типа, но и стимуляторов нервной деятельности. Наши опыты с применением стрихнина показали, что этот феномен в полной мере отражает повышенную возбудимость центральной нервной системы. Так, под влиянием стрихнина флексорный рефлекс задней конечности кролика возникает при меньшем числе подпороговых раздражений, чем у нормального животного (рис. 28). Наименьшая доза стрихнина, при которой наступает усиление суммации импульсов, составляет 0,00001 г/кг. Это количество стрихнина дает отчетливый эффект немедленно после введения в кровь: уже через 5 минут упомянутый рефлекс можно вызвать в 2—3 раза меньшим числом импульсов, чем до инъекции его. Повторное однократное или двукратное введение стрихнина в дозах того же порядка сопровождается еще более значительным усилением суммации импульсов, но при последующих инъекциях его, когда развивается резкое повышение рефлексов и появляется ригидность мускулатуры, суммация импульсов нарушается, и кролик не реагирует на отдельные раздражения слабым током, находясь все время в «напряженном» состоянии. Такая картина наблюдается обычно, когда общая доза стрихнина превышает 0,0001 г/кг.

Об относительной величине минимальной дозы стрихнина, вызывающей у кролика повышение суммации импульсов, можно судить, если принять в расчет его смертельную дозу для этого вида животных, каковой в среднем считается 0,0004 г/кг при внутривенном введении. Отсюда следует, что изменение суммации импульсов вызывает доза в 40 раз меньше смертельной.

Если сопоставить минимальную дозу стрихнина, вызывающую облегчение суммации импульсов, с минимальной дозой, вызывающей укорочение скрытого периода рефлекса (для того же рефлекса), равной, по нашим исследованиям, для кролика среднего веса (около 2 кг) 0,00002 г, то нетрудно видеть, что суммация импульсов — такой же ранний показатель изменения функционального состояния центральной нервной системы, как скрытый период рефлекса.

Повышение возбудимости центральной нервной системы по изменению ее способности суммировать подпороговые раздражения легко обнаружить также при действии других стимуляторов нервной деятельности: кофеина, коразола, пикротоксина, фенамина.

Таким образом, суммация импульсов отражает при действии фармакологических веществ не только состояние пониженной возбудимости центральной нервной системы, но также состояние повышенной возбудимости, причем в во втором случае этот феномен является очень ранним признаком, позволяющим исследовать влияние на центральную нервную

систему относительно
анальгетиков.

В связи с этим
нейротропных сре
привлек вопрос о
ную суммацию имп
транквилизаторов
(В. В. Закусов, 190
эта проблема, не
ность, пока не на

Из нейролептик
изучали произво
аминазин, этапера
дили внутривенно
ре хлорида натрия
зах, а затем выч
Личфилда и Уилк
тивных дозах ук
вызывали ослабл
сов в различной с
дозы (рис. 29).

приведены в табл
Как видно из т
нотиазинового р
ность в отношен
тельно малых до
этому признаку
ет 1/650 от его Л
активности в отн
анальгетикам на

таблица
Влияние
мацию

Аминаз
Трифл
Этапер

Возможность
развития отмен

По М. Д. Ма
шей и крыс при в

систему относительно малых количеств аналептиков.

В связи с открытием новых классов нейротропных средств наше внимание привлёк вопрос о влиянии на центральную суммацию импульсов нейролептиков, транквилизаторов и антидепрессантов (В. В. Закусов, 1969, 1971). В литературе эта проблема, несмотря на ее актуальность, пока не нашла отражения.

Из нейролептиков в этом аспекте мы изучали производные фенотиазина — аминазин, этаперазин, трифтазин. Их вводили внутривенно в изотоническом растворе хлорида натрия в возрастающих дозах, а затем вычисляли ЭД₅₀ по методу Личфилда и Уилкоксона. Во всех эффективных дозах указанные нейролептики вызывали ослабление суммации импульсов в различной степени в зависимости от дозы (рис. 29). Полученные результаты приведены в табл. 9.

Как видно из табл. 9, нейролептики фенотиазинового ряда проявляют активность в отношении суммации в сравнительно малых дозах. Например, ЭД₅₀ по этому признаку для аминазина составляет 1/650 от его ЛД₅₀¹. Следовательно, по активности в отношении суммации импульсов нейролептики не уступают анальгетикам наркотического типа.

ТАБЛИЦА 9

Влияние нейролептиков фенотиазинового ряда на суммацию импульсов

Препарат	Ослабляющие суммацию импульсов дозы (ЭД ₅₀), мг/кг
Аминазин	0,062(0,043÷0,089)
Трифтазин	0,024(0,018÷0,032)
Этаперазин	0,034(0,023÷0,055)

Возможность участия периферического миорелаксантного действия в развитии отмеченного эффекта исключается, так как даже в дозах, пре-

¹ По М. Д. Машковскому с соавторами (1955), смертельная доза аминазина для мышей и крыс при внутривенном введении равна 40 мг/кг.

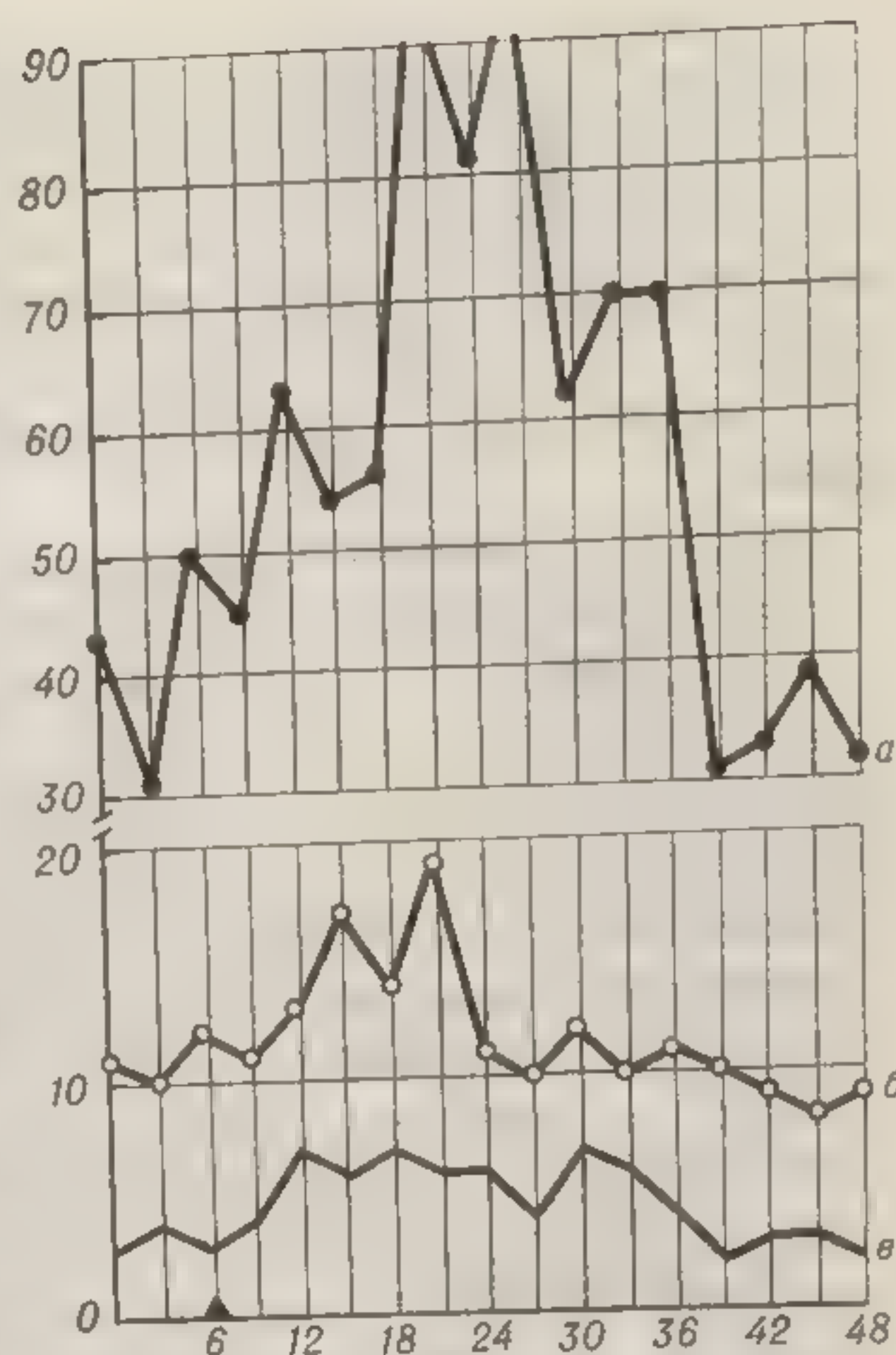


Рис. 29. Влияние трифтазина на суммацию импульсов.

а — напряжение 10 в; б — 20 в; в — 50 в. На осях — обозначения те же, что на рис. 27. Треугольник на оси абсцисс — внутривенное введение трифтазина в дозе 0,02 мг/кг.

восходящих в 100 раз ЭД₅₀ ■ отношении суммации перечисленные нейролептики не вызывают заметных изменений ■ нервно-мышечной передаче возбуждения (М. Д. Машковский и Б. А. Медведев, 1956; Ю. И. Вихляев и Д. А. Харкевич, 1958). Предполагать, что нейролептики при резорбтивном действии оказывают влияние на афферентную часть рефлекторной дуги, нет никаких оснований. Таким образом, изменение суммации импульсов под влиянием нейролептиков имеет центральное происхождение.

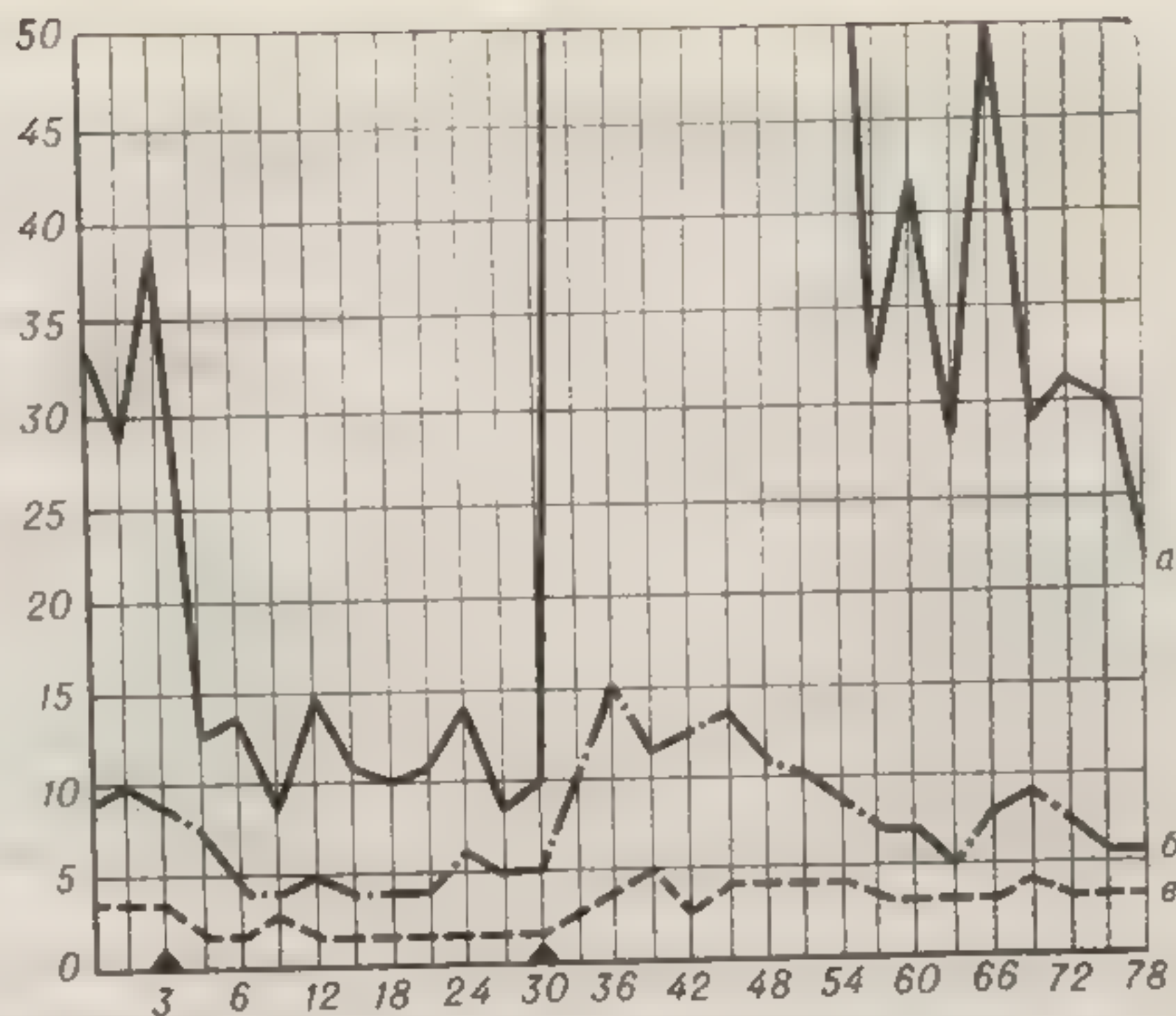
Для выяснения роли коры головного мозга ■ описанных изменениях суммации импульсов при действии нейролептиков фенотиазинового ряда были проведены опыты на крысах, у которых вырабатывался по методу Cook и Weidley (1957) оборонительный условный рефлекс на повторные звуковые сигналы, т. е. в суммации импульсов принимали участие корковые образования. Рефлекс вырабатывался ■ камере с электродным полом (площадка 30×30 см²) и вертикальным стержнем ■ центре. При электрическом раздражении (безусловный раздражитель) животное могло прыгать на этот стержень и таким путем избавляться от раздражения. При прыжке крысы на стержень автоматически регистрировалась двигательная реакция и раздражение прекращалось. Одновременно с безусловным раздражением подавались последовательно звуковые сигналы (звучание зуммера продолжительностью 0,5 секунды с интервалом в 1 секунду) ■ качестве условного раздражителя. После выработки условного рефлекса определялось число звуковых сигналов, необходимых для его осуществления.

Как правило, оборонительный условный рефлекс при этой ситуации вырабатывался после нескольких сочетаний на 1—3-й стимул. При действии нейролептиков число условных звуковых сигналов, необходимых для осуществления условной реакции, значительно возрастало. Такой эффект нейролептики вызывали в тех же дозах, при которых изменяется число импульсов, необходимых для осуществления безусловного флексорного рефлекса задней конечности кролика.

Принимая во внимание, что главным объектом действия нейролептиков является ретикулярная формация межуточного и среднего мозга, ■ связи с чем ослабляется ее активирующее влияние на кору головного мозга, а также лимбические структуры, можно предположить, что ослабление суммации условных сигналов зависит от этих же причин. В пользу такого предположения свидетельствуют факты о том, что нейролептики фенотиазинового ряда прямого действия на кору головного мозга не оказывают. Так, Preston (1956) отмечает, что хлорпромазин не изменяет спонтанную и вызванную электрическую активность изолированной коры головного мозга. В этом плане интересны исследования Hirsch с соавторами (1967), проведенные на изолированной от всех нервных связей супрасильвиевой извилине коры кошек с регистрацией спонтанной ЭКоГ и разрядов, вызванных электрическим током, через вживленные электроды. Нембутал, хлоралоза, виадрил, оксибутират натрия, диазепам (валиум) и геминеврин удлиняли периоды молчания на ЭКоГ ■ укорачивали вызванные всплески активности. Летучие наркотики — диэтиловый эфир, галотан, пентран, трилен — также понижали возбудимость изоли-

Рис. 30. Влияние диазепама на суммацию импульсов (В. В. Закусов, 1971).

a — напряжение 6 в; *b* — 12 в; *в* — 22 в. Треугольник на оси абсцисс — внутривенное введение диазепама на 3-й и 30-й минуте соответственно в дозах 0,1 и 0,5 мг/кг. По осям — обозначения те же, что на рис. 27.



рованной коры. Они удлиняли периоды молчания на ЭКоГ, повышали амплитуду быстрых и снижали амплитуду медленных волн. Нейролептики — хлорпромазин и хлорпротиксен — замедляли ЭКоГ интактной коры, но не оказывали влияния на ЭКоГ изолированной коры.

По нашим данным (В. В. Закусов и Р. У. Островская, 1968), нейролептики фенотиазинового ряда (аминазин, трифтазин) в отличие от наркотических веществ не оказывают влияния на дендритные, транскаллозальные и пирамидные ответы, которые формируются в коре головного мозга.

Сопоставляя полученные результаты, нетрудно убедиться, что нейролептики фенотиазинового ряда оказывают сильное депримирующее влияние на способность нервной системы суммировать подпороговые стимулы и подавляют выработку условных рефлексов. Эти эффекты можно объяснить действием указанных веществ на ретикулярную формацию и лимбические структуры головного мозга.

Иное влияние на суммацию импульсов оказывают транквилизаторы и антидепрессанты. Из транквилизаторов в этом плане мы исследовали мепробамат, хлордиазепоксид, диазепам, а из антидепрессантов имипрамин и ингибиторы МАО: производные гидразина — ниламид и негидразиновое производное — транилципрамин (парнат). Все эти препараты, так же как нейролептики, вводили внутривенно в изотоническом растворе хлорида натрия в возрастающих дозах, а затем вычисляли ЭД₅₀ по методу Личфилда и Уилкоксона.

В отличие от нейролептиков перечисленные транквилизаторы и антидепрессанты в сравнительно малых дозах оказывают выраженное стимулирующее влияние на суммацию импульсов и только в больших дозах ослабляют ее (рис. 30). Соответствующие данные приводятся в табл. 10.

Как известно, перечисленные в табл. 10. транквилизаторы и антидепрессанты в применявшихся нами дозах не оказывают влияния на нервно-мышечную передачу возбуждения, и, следовательно, отмеченные изменения суммации импульсов имеют центральное происхождение.

ТАБЛИЦА 10

Влияние транквилизаторов и антидепрессантов на суммацию импульсов

Вещества	Дозы, мг/кг (ЭД ₅₀)	
	стимулирующие суммацию импульсов	угнетающие суммацию импульсов
Транквилизаторы: мепробамат хлордиазепоксид диазепам	7,0(4,0÷9,6) 1,15(0,76÷1,72) 0,14(0,126÷0,155)	43,0(30,7÷56,8) 3,9(2,0÷7,24) 1,25(0,7÷2,25)
Антидепрессанты: имипрамин ниаламид транилципрамин	0,2(0,1÷0,4) 7,0(2,36÷11,5) 5,8(4,24÷7,94)	1,5(1,2÷1,87) 42,0(40,9÷54,4)

Опыты с исследованием влияния применявшихся нами транквилизаторов и антидепрессантов на двигательные условные рефлексы при повторных звуковых сигналах по описанной выше методике (стр. 72) показали, что они в дозах, при которых происходит облегчение суммации импульсов, или несколько меньших не оказывают влияния на эти рефлексы и только в больших дозах угнетают их.

Таким образом, повышение суммационной способности центральной нервной системы при действии транквилизаторов и антидепрессантов не зависит от коры головного мозга и, по-видимому, связано с их действием на лимбические структуры, поскольку они активны в этом отношении.

Как было найдено Ю. И. Вихляевым и Т. А. Клыгуль (1966), мепробамат и хлордиазепоксид ослабляют влияние внешнего торможения на течение двигательных условных рефлексов. Принимая во внимание эти данные, можно думать, что облегчение центральной суммации импульсов при действии транквилизаторов есть результат ослабления ими внешнего торможения. При действии антидепрессантов — ингибиторов МАО — стимулирующий эффект в отношении суммации можно приписать повышению содержания катехоламинов в головном мозге, которые в малых количествах оказывают положительное влияние на суммацию центральных импульсов, о чем подробнее сказано в главе VII.

Приведенные данные о влиянии нейротропных веществ на суммацию импульсов показывают, что этот параметр, отражающий одно из основных свойств нервной деятельности, может быть использован при изучении действия этих веществ на центральную нервную систему.

Суммация импульсов в центральной нервной системе характеризует не только ранние изменения ее возбудимости, но она отражает также качественные изменения в нервной деятельности, т. е. состояние возбуждения или угнетения нервных центров. Например, как было отмечено выше, вещества депримирующего типа могут вызывать не только ослабление суммации центральных импульсов, но при определенных условиях облегчать ее, а близкие по фармакологическим свойствам вещества — нейролептики и транквилизаторы оказывают различное влияние на суммацию импуль-

сов в нервных центрах, причем первые ослабляют ее во всех активных дозах, а вторые в малых дозах усиливают ее. Этот признак наравне с некоторыми другими отражает существенные различия в действии нейролептиков и транквилизаторов.

ВЛИЯНИЕ НЕЙРОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ПОСЛЕДЕЙСТВИЕ (ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНЫЕ РАЗРЯДЫ)

Тесную связь с явлением суммации возбуждений имеет феномен последействия, или последовательных разрядов (after-discharges).

Как правило, физиологические эффекты не исчезают одновременно с прекращением раздражения, а продолжают более или менее продолжительное время после него. Это очень важный момент в нервной деятельности, с которым сопряжены многие ее проявления и прежде всего память. В зависимости от условий раздражения, прежде всего амплитуды и частоты стимулов, последствие может иметь разную продолжительность (Sherrington, 1906; Bronk, 1939). Последствие может проявляться в разных формах, в частности сокращением мышц и особенно электрическими разрядами в эфферентных нервах (собственно after-discharges).

Следует отметить, что понятие последействия может иметь различное содержание, и этот термин не имеет точного определения.

Природа последействия еще мало изучена. На основании электрофизиологических исследований можно полагать, что последовательные разряды зависят от следовой деполяризации мембраны определенных нейронов и циркуляции нервных импульсов по замкнутым системам нейронов (Крид и др., 1935). Имеется основание думать, что последствие связано с накоплением медиаторов и в первую очередь ацетилхолина и ионов калия в межнейронных синапсах, так как ацетилхолин и ингибиторы холинэстеразы, а также ионы калия усиливают последствие (Bronk, 1939; Eccles, 1953).

Влияние фармакологических веществ на последствие изучалось многими авторами. Например, Kletzkin и Berger (1959) обнаружили, что мепробамат укорачивает последствие в лимбических структурах. По наблюдениям Schallek и Kuehn (1962), фенобарбитал, дифенилгидантоин и хлордиазепоксид угнетают последовательные разряды в коре головного мозга, таламических образованиях и в гиппокампе кошек.

Мы изучали влияние фармакологических веществ на последствие при регистрации сокращений флексорных мышц одной из задних конечностей в условиях изометрического режима, раздражая афферентные или пирамидные пути (В. В. Закусов, 1950). Мы применяли вещества наркотического типа — уретан, скополамин и стимуляторы — коразол, стрихнин. Как и следовало ожидать, первые ослабляют и укорачивают последствие, а вторые, напротив, усиливают и удлиняют его. Однако те и другие вещества оказывают неодинаковое влияние на последствие в зависимости от того, возникает ли оно при раздражении пирамидных или

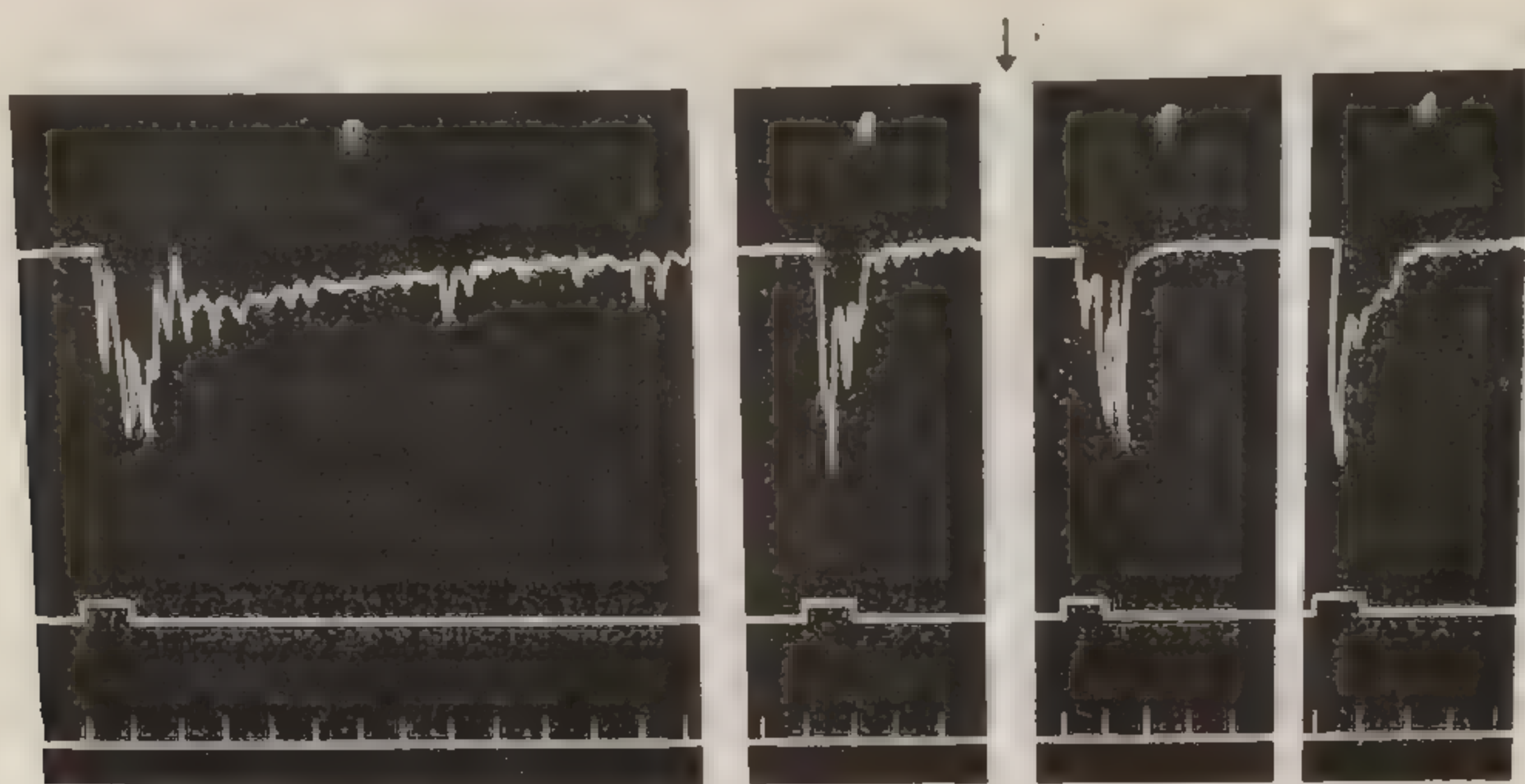


Рис. 31. Влияние 0.3 г уретана (У) на последствие в результате раздражения пирамидных (Р) и афферентных (А) путей. Отметка времени — 1 секунда (В. В. Закусов, 1950).

афферентных путей. Уретан в малых дозах сначала оказывает влияние на последствие, возникающее после раздражения пирамидных, ■ затем — афферентных путей (рис. 31). В больших дозах он ослабляет и укорачивает последствие независимо от того, возникает ли оно после раздражения афферентных или пирамидных путей, но при усилении интенсивности раздражения тех и других путей уретан раньше прекращает последствие ■ результате раздражения афферентных, ■ затем эфферентных путей. Разница в дозах уретана, при которых он вызывает тот и другой эффект, невелика. Эти факты хорошо согласуются с тем, что было установлено нами при изучении влияния уретана на время передачи импульсов с афферентных и пирамидных путей. А именно, уретан при умеренной интенсивности раздражения увеличивает время передачи импульсов на мотонейроны спинного мозга сначала с пирамидных, а потом с афферентных путей. При значительной силе раздражения наблюдается обратная картина и даже при полном отсутствии рефлекторных реакций двигательная реакция на раздражение пирамидных путей может быть все же получена. Отмеченные различия во влиянии уретана на последствие, по-видимому, зависят, так же как и различия в его влиянии на время передачи импульсов с пирамидных и афферентных путей, от того, что синапсы, соединяющие первые пути с мотонейронами спинного мозга, более чувствительны к наркотикам, чем синапсы, соединяющие с ними вторые пути. При повышении интенсивности раздражения коры головного мозга в процесс возбуждения вовлекается большее число проводящих путей, и не только пирамидных, и последствие при этом условии может быть получено даже тогда, когда при раздражении афферентных нервов оно уже не наблюдается. Это обстоятельство становится совершенно понятным, если учесть, что интенсивное раздражение двигательных зон коры головного мозга соответствует раздражению всех проекционных афферентных путей. Что касается скополамина, то он как в ма-

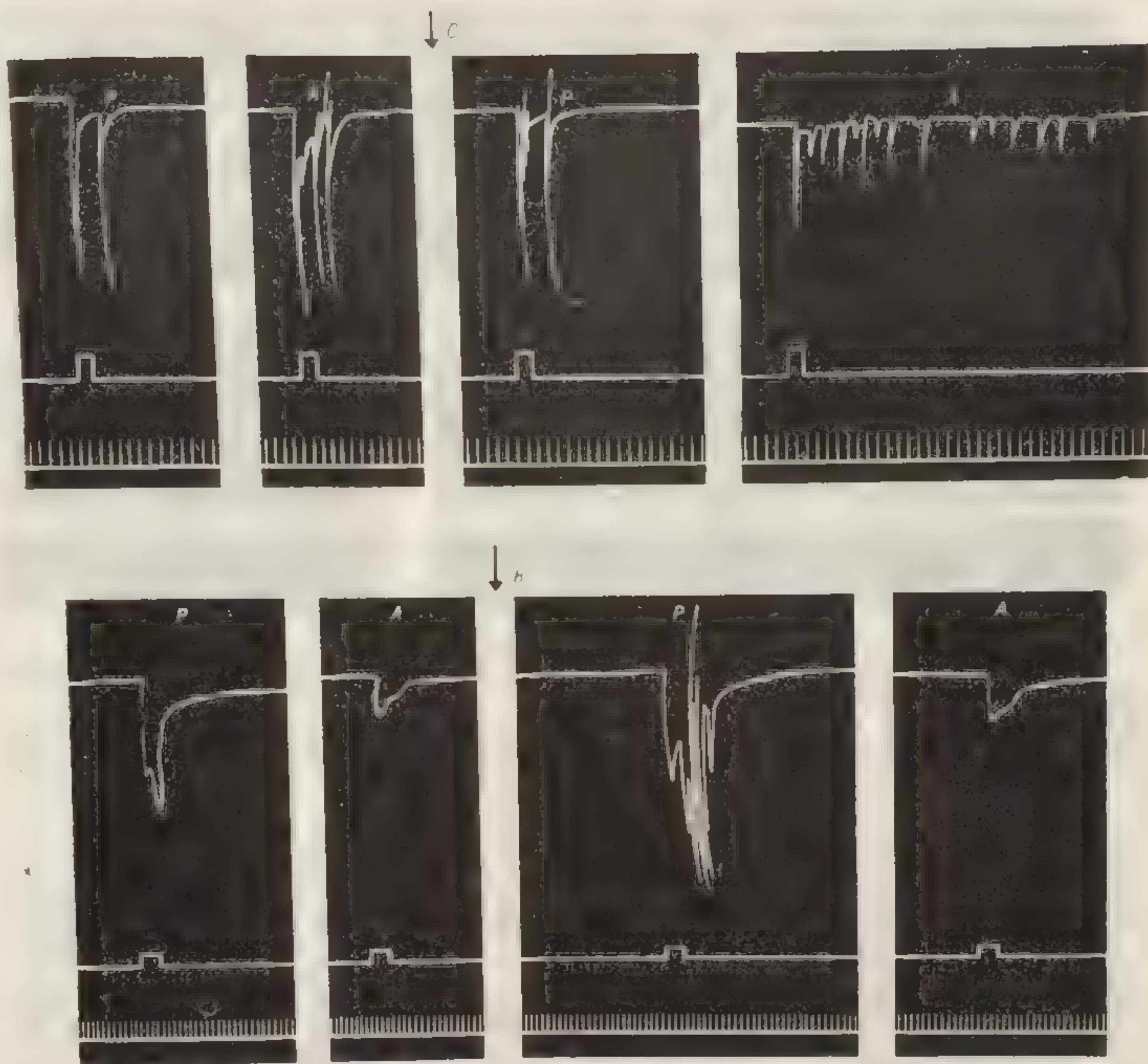


Рис. 32. Влияние 0,15 мг стрихнина (С) и 0,005 г коразола (К) на последствие в результате раздражения пирамидных (Р) и афферентных (А) путей. Отметка времени: вверху — 0,5 секунды, внизу — 0,25 секунды (В. В. Закусов, 1950).

лых, так и в больших дозах в большей степени ослабляет и укорачивает последствие после раздражения пирамидных путей, чем афферентных. Это обстоятельство также согласуется с нашими данными о том, что скополамин резко увеличивает время передачи возбуждения на мотонейроны спинного мозга при раздражении пирамидных путей, не влияя заметным образом на время передачи импульсов с афферентных путей.

Из аналептиков стрихнин (в малых дозах) оказывает более выраженное влияние на последствие в результате раздражения афферентных путей (рис. 32), а коразол (также в малых дозах) — последствие, возникающее от раздражения пирамидных путей (см. рис. 32). Только при применении упомянутых аналептиков в токсических дозах эти различия в их действии сглаживаются. Как показали наши исследования по изуче-

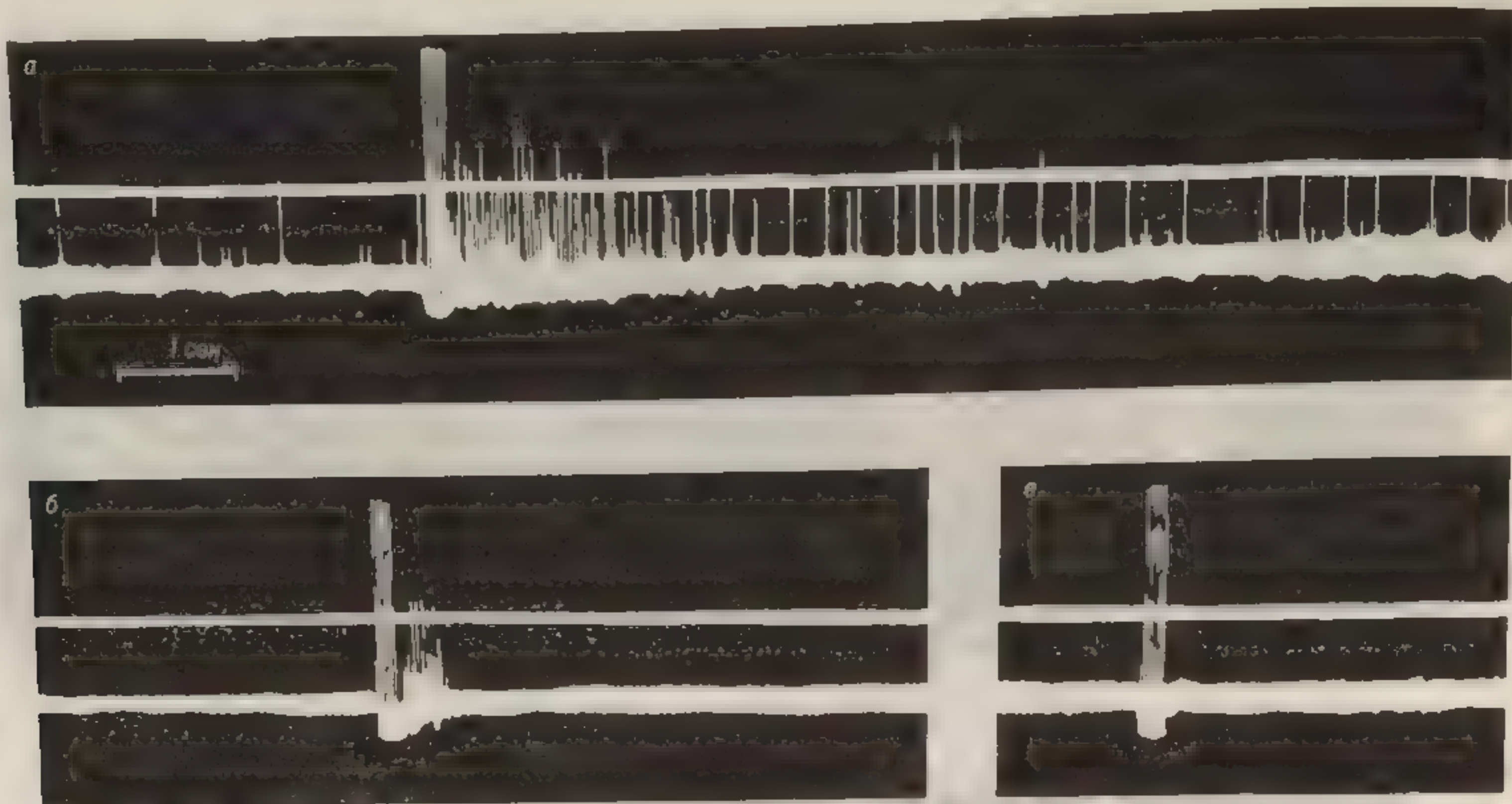


Рис. 33. Влияние морфина на последовательные разряды при флексорном рефлекс (Н. А. Круглов, 1955).

Рефлекторные разряды в полусухожильной мышце при раздражении ипсилатерального малоберцового нерва в течение 0,2 секунды. ■ — контроль; ■ — морфин 2 мг/кг; ■ — морфин 1 мг/кг дополнительно через 15 минут.

нию влияния различных аналептиков на время передачи возбуждения с пирамидных и афферентных путей на мотонейроны спинного мозга, стрихнин в первую очередь облегчает передачу возбуждения с афферентных, а коразол — с пирамидных путей (стр. 36). По данным Koll (1936), стрихнин при отравлении наркотиками оказывает более сильный пробуждающий эффект при раздражении афферентных, а коразол — пирамидных путей.

Из всего сказанного о влиянии веществ с наркотическим и стимулирующим типом действия можно сделать вывод, что первые подавляют процессы возбуждения в центральной нервной системе, вызванные внешними стимулами, а вторые поддерживают эти процессы. Кроме того, тот факт, что разные вещества с наркотическим типом действия и отдельные аналептики оказывают неодинаковое влияние на одну и ту же двигательную реакцию при раздражении пирамидных и афферентных путей, может служить важным аргументом в доказательство того, что точками приложения их действия являются межнейронные синапсы, чувствительность которых к этим веществам колеблется в значительных пределах.

Влияние анальгезирующих веществ (морфина, текодина, фенадона и промедола) на рефлекторное последствие изучалось Н. А. Кругловым (1955). Свои исследования по этой проблеме автор проводил на спинальных децеребрированных котах в условиях миографической или электрофизиологической методики регистрации последия. В первом варианте опытов регистрировались сокращения полусухожильной мышцы в

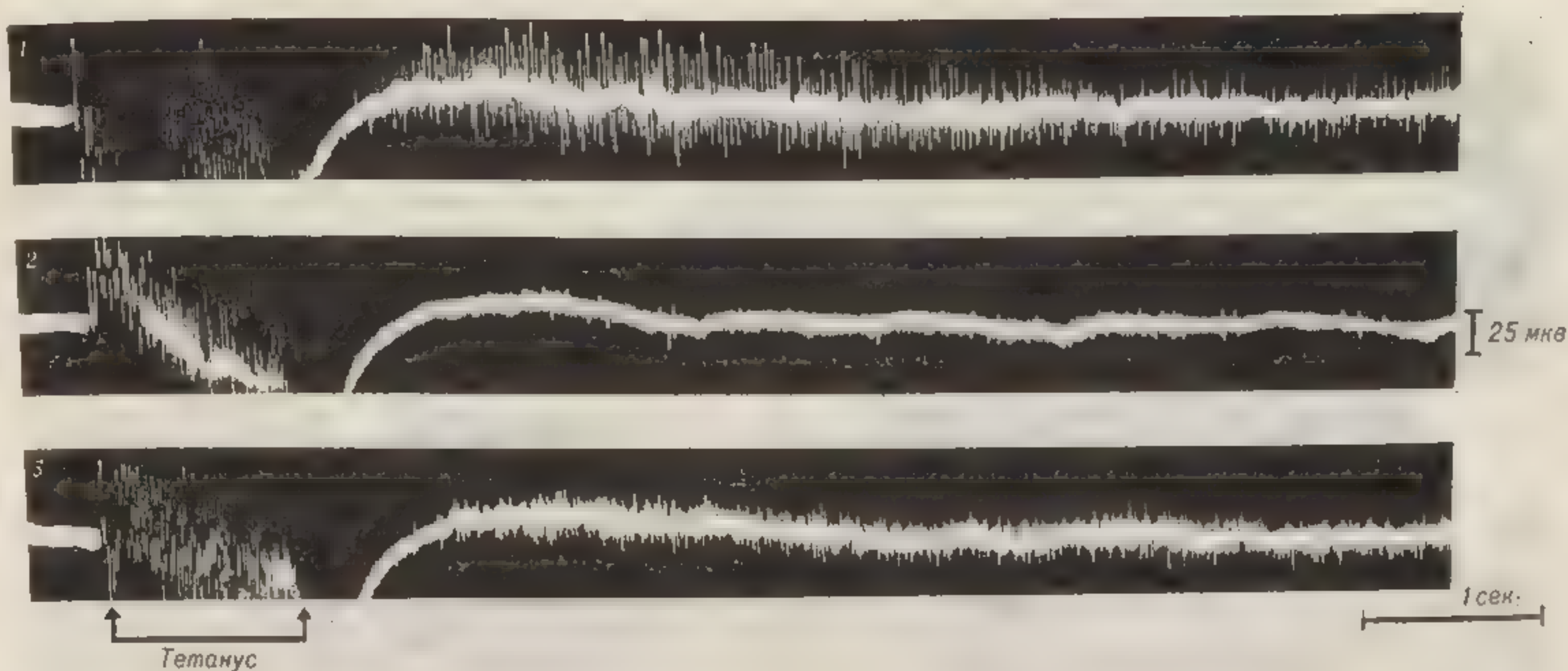


Рис. 34. Влияние тетраэтиламмония на импульсное последствие в звездчатом ганглии (Д. А. Харкевич, 1962).

1 — до введения вещества; 2 — через 1 минуту после введения тетраэтиламмония (1 мг/кг внутривенно); 3 — через 15 минут после введения. Тетанус (начало и конец обозначены внизу стрелками): максимальные прямоугольные стимулы частотой 10 ст/сек и продолжительностью каждый 0,5 мсек. Раздражение преганглионарных волокон осуществлялось в течение 1 секунды. Опыт проводился на фоне действия физостигмина (3 мг/кг) на наркотизированной кошке (хлоралоза 80 мг/кг с уретаном 0,3 г/кг внутривенно).

полуизометрическом режиме. При миографической регистрации последствие выражалось задержкой расслабления мышцы после сокращения. Продолжительность этого последствия достигала 6—8 секунд. Во втором варианте опытов регистрировались потенциалы в полусухожильной или малоберцовой мышце при одиночном и тетаническом раздражении малоберцового нерва прямоугольными стимулами. При достаточной силе одиночных стимулов последовательные разряды продолжались 100—200 мсек с амплитудой до 200 мкв, а при тетаническом раздражении (длительность импульса 0,5 секунды, частота 15—20 имп/сек) последовательные осцилляции продолжались до 15 секунд с амплитудой до 500 мкв. Эти последовательные разряды имеют центральное происхождение, т. е. отражают следовое возбуждение флексорного центра, так как при сокращении мышцы в ответ на раздражение двигательного нерва они отсутствуют. В обеих сериях опытов анальгезирующие вещества вызвали ослабление рефлекторного последствия, причем в первую очередь уменьшалась его продолжительность. При осциллографической методике последовательные разряды рефлекторных биотоков мышцы под влиянием анальгетиков уменьшались по амплитуде и количеству (рис. 33). При миографической регистрации ослабление последствия под влиянием анальгетиков выражалось более быстрым расслаблением мышцы после прекращения раздражения.

Минимальные дозы анальгетиков, при которых наблюдается ослабление последствия, составляют: для морфина и текодина 1—2 мг/кг, для фенадона 0,25—0,5 мг/кг, для промедола 1 мг/кг. Полное подавление последовательных разрядов происходит при повышении доз морфина и текодина до 3—5 мг/кг, фенадона 1—1,5 мг/кг, промедола 2—3 мг/кг.

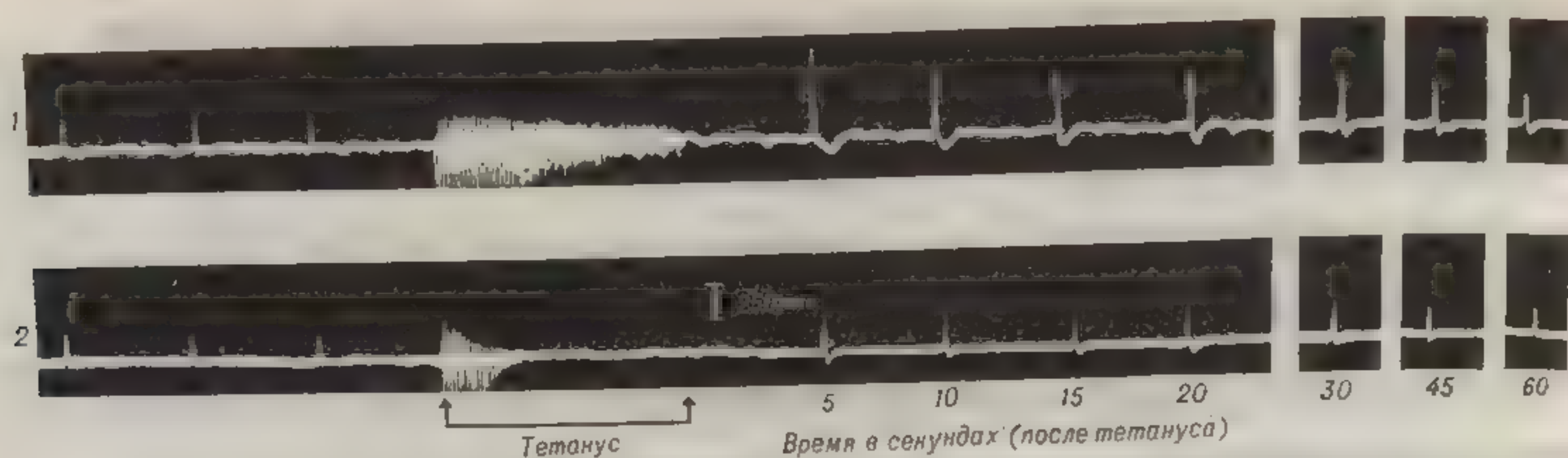


Рис. 35. Влияние мекамина на постактивационное облегчение в звездчатом ганглии (Д. А. Харкевич, 1962).

Потенциалы постганглионарных волокон до (1) и после (2) введения мекамина (1 мг/кг внутривенно). Одиночные стимулы: прямоугольные супрамаксимальные продолжительностью каждый 0,1 мсек. Тетаническое раздражение осуществлялось в течение 10 секунд (прямоугольные супрамаксимальные стимулы частотой 30 ст/сек в продолжительностью каждый 0,5 мсек). Преганглионарный ствол раздражался между V и VI грудными симпатическими ганглиями. Опыт на наркотизированной кошке (хлоралоза 80 мг/кг с уретаном 300 мг/кг внутривенно).

В этих опытах было обнаружено также, что чем продолжительней латентный период полисинаптического разряда, т. е. чем больше промежуточных нейронов на пути импульсов, вызывающих этот разряд, тем сильнее выражен блокирующий эффект анальгетиков. Такая корреляция указанных величин свидетельствует о депримирующем влиянии анальгетиков на интернейроны.

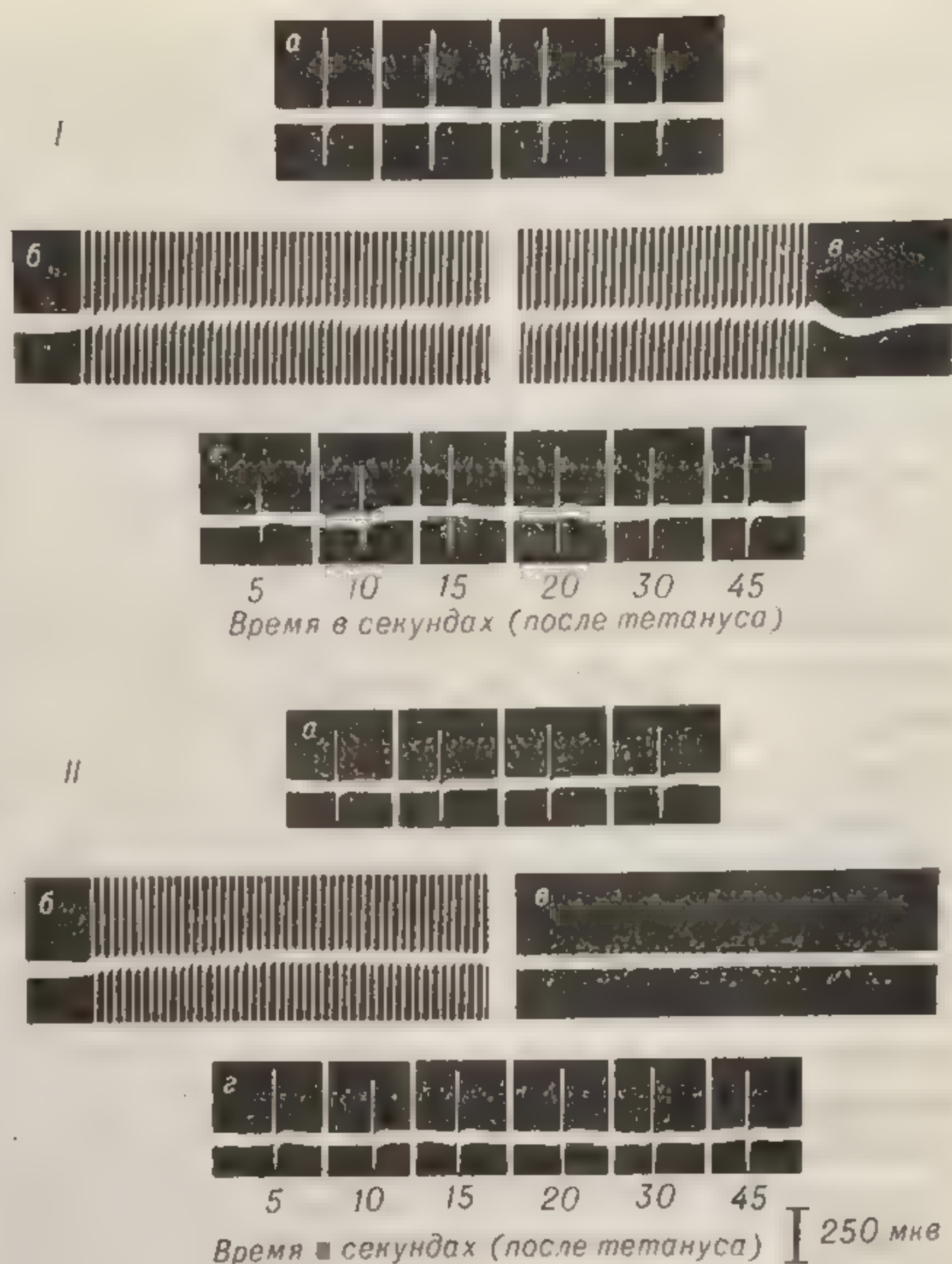
Учитывая, что феномен последействия составляет важный момент в формировании нервной деятельности, надо думать, что отмеченное влияние наркотиков, анальгетиков и аналептиков на следовые реакции в нервных центрах составляет существенный фрагмент в механизме их действия на центральную нервную систему.

Интересные сведения о влиянии ганглиоблокаторов на импульсное последствие в симпатических ганглиях были получены Д. А. Харкевичем на звездчатом ганглии кошек, наркотизированных хлоралозой и уретаном, при электрическом раздражении перерезанного преганглионарного ствола и отведении биотоков от перерезанного нижнего сердечного нерва (Д. А. Харкевич, 1962). По его наблюдениям, тетраэтиламмоний, гексоний, пентамин, мекамин в зависимости от дозировки ослабляют или предупреждают последовательные разряды. Иллюстрацией сказанного может служить рис. 34. Д. А. Харкевич полагает, что ослабление ганглиоблокаторами последействия зависит от угнетения ими н-холинореактивных структур ганглионарных нейронов. Вместе с тем он допускает, что определенную роль в этих случаях может играть влияние ганглиоблокаторов на пресинаптические окончания.

Своеобразной формой следовых реакций можно считать постактивационное (посттетаническое) облегчение. Этот феномен в физиологическом аспекте изучался многими авторами (П. Г. Костюк, 1954; Lloyd, 1937; Bronk et al., 1938; Larrabee и Bronk, 1947; Eccles и Rall, 1950, 1951a, b; Fatt, 1954; Brown и Holmes, 1956; Granit, 1956). При этом большинство названных авторов полагают, что постактивационное облегчение зависит от повышения активности пресинаптических окончаний.

Рис. 36. Влияние гексония на постактивационное торможение в звездчатом ганглии (Д. А. Харкевич, 1962).

I — до, II — через 1 минуту после введения гексония (0,5 мг/кг внутривенно); а — потенциалы постганглионарных волокон при раздражении их одиночными стимулами (амплитуда максимальная, длительность стимула — 0,1 мсек) до тетануса; б, в — начало и конец тетануса. Тетаническое раздражение преганглионарных волокон осуществлялось прямоугольными супрамаксимальными стимулами длительностью каждый 0,5 мсек. Общая продолжительность тетануса 10 секунд. Опыт на наркотизированной кошке (хлоралоза 80 мг/кг с уретаном 300 мг/кг внутривенно).



В фармакологическом плане отмеченное явление исследовалось сравнительно мало. Несомненный интерес в этом отношении представляют работы Д. А. Харкевича (1962), который изучал влияние ганглионарных средств на постактивационное облегчение в звездчатом ганглии кошки.

По данным Д. А. Харкевича, ганглиоблокаторы оказывают неодинаковое влияние на постактивационное облегчение. Так, гексоний, пентамин и мекамин ослабляют или полностью подавляют это облегчение, одновременно снижая амплитуду постганглионарных потенциалов (рис. 35). Между тем тетраэтиламмоний (ТЭА) не предупреждает развитие постактивационного облегчения. Автор высказывает предположение, что депримирующее влияние гексония, пентамина и мекамина на постактивационное облегчение зависит от их воздействия на пресинаптические окончания. В пользу такой точки зрения он приводит опыты, в которых ганглиоблокаторы уменьшали или полностью подавляли антидромные разряды в преганглионарных волокнах, возникающие при внутриартериальном введении к верхнему шейному симпатическому ганглию ацетилхолина.

К следовым реакциям того же порядка можно отнести постактивационное торможение. Д. А. Харкевич, изучавший влияние ганглионарных средств на постактивационное торможение в звездчатом ганглии наркотизированной кошки, нашел, что гексоний ослабляет постактивационное

торможение (рис. 36); менее активен в этом отношении мекамин, а пентамин и ТЭА на этот вид торможения влияния не оказывают.

Сопоставляя приведенные данные о влиянии фармакологических веществ на последствие, нетрудно убедиться, что они ■ значительной мере могут изменять течение следовых реакций.

ВЛИЯНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ ПОДВИЖНОСТЬ (ЛАБИЛЬНОСТЬ) РАЗНЫХ ЗВЕНЬЕВ РЕФЛЕКТОРНЫХ ПУТЕЙ

Как было впервые показано Н. Е. Введенским, различные проявления нервной деятельности в значительной степени зависят от скорости элементарных процессов, которыми они обусловлены. В связи с этим он предложил для оценки физиологического состояния различных нервных образований параметр функциональной подвижности, или лабильности. Под функциональной подвижностью, или лабильностью, он подразумевал «большую или меньшую скорость тех элементарных реакций, которыми сопровождается физиологическая деятельность данного аппарата»¹. В качестве критерия этой величины он рекомендовал считать наибольшее число электрических колебаний (осцилляций), которое способен воспроизводить данный физиологический аппарат в одну секунду, оставаясь в точном соответствии с ритмом максимальных раздражений. Другими словами, по Н. Е. Введенскому, предел ритма возбуждения является показателем физиологического состояния нервных образований, характеризующим подвижность, или лабильность, происходящих в них жизненных процессов. Эти соображения были положены Н. Е. Введенским ■ основу понятий оптимума и пессимума частоты раздражений.

Для воспроизведения объектом максимального ритма раздражения необходимо, чтобы интервал между отдельными стимулами был несколько больше величины абсолютного рефрактерного периода. Например, при малых частотах — 10—20 имп/сек — рефлексорные ответы соответствуют ритму стимуляции в течение длительного времени и сохраняют при этом высокую амплитуду. Однако при частотах порядка 40—60 имп/сек появляются признаки трансформации ритма, т. е. имеется несоответствие между частотой стимуляции ■ частотой рефлексорных ответов. В двигательном нервном волокне теплокровных животных максимальный ритм раздражения воспроизводится при частоте стимулов около 1000. Обычно частота спонтанной импульсации в нервных волокнах не превышает 100—200 в секунду.

Идея Н. Е. Введенского о значении частоты стимулов для возникновения физиологической реакции нашла отражение в работах многих авторов. Например, Ashkenaz (1939) ■ опытах на наркотизированных, децеребрированных, кураризированных и спинальных ненаркотизированных кошках нашел, что характер вазомоторной реакции (прессорный или депрессорный эффект) при электрическом раздражении седалищного,

¹ Н. Е. Введенский. Избранные труды. Изд. АН СССР. М., 1951, с. 652.

берцового и локтевого нервов зависит от частоты стимулов (при неизменной их амплитуде). Hare и Geohegan (1941) показали значение частоты стимулов при раздражении гипоталамической области для величины прессорного эффекта и усиления дыхания. Marling (1946), исследуя зависимость между частотой раздражения ипсилатериального седалищного нерва и торможением рефлекторных сокращений четырехглавой мышцы бедра, а также между частотой раздражения контралатерального седалищного нерва и усилением рефлекторного сокращения четырехглавой мышцы бедра, установила, что величина коленного рефлекса возрастает при увеличении частоты стимулов от 1 до 30 в секунду, не изменяясь при последующем увеличении частоты до 120 в секунду, а интенсивность торможения коленного рефлекса нарастает при частоте стимулов от 1 до 120 в секунду (т. е. до предела применявшейся частоты). Р. А. Буйя (1948) указывает на различную глубину депрессорного эффекта при раздражении аортального нерва электрическим током в зависимости от частоты стимулов. Schmidt и Gohlke (1968) отметили зависимость последствий в сенсомоторной зоне коры головного мозга и вентролатеральном таламусе при раздражении зубной пульпы от интенсивности (resp. частоты) раздражения. Таким образом, частота стимулов может играть значительную роль в проявлении физиологической реакции.

Учение Н. Е. Введенского о функциональной подвижности живых структур в высшей степени прогрессивно; оно дало новые возможности для изучения действия фармакологических веществ на нервную систему. В нашей лаборатории это учение Н. Е. Введенского было успешно использовано при изучении влияния фармакологических веществ на нервную систему, в частности, на функциональную подвижность разных звеньев рефлекторных путей: нервно-мышечных синапсов, ганглиев и нервных центров. Н. Е. Введенский писал: «Если сравнить между собой нервное волокно, концевую пластинку в рубчатой мышце и нервную клетку, то основным различием между ними, определяющим как их различное отношение к прямым раздражениям, так и их взаимное отношение друг к другу, следует признать их большую или меньшую функциональную подвижность (или способность отвечать на ритм раздражений соответственным числом своих периодов возбуждения). Наиболее подвижным элементом нервной системы является нервное волокно, за ним следует концевая пластинка и ниже всего стоит нервная клетка»¹.

Таким образом, можно было ожидать, что различная лабильность отдельных звеньев рефлекторных путей найдет свое отражение в особенностях влияния веществ на передачу нервного возбуждения.

В одной из первых работ этого направления мы совместно с А. В. Вальдманом (В. В. Закусов и А. В. Вальдман, 1952) исследовали влияние некоторых фармакологических веществ на функциональную подвижность нервно-мышечных синапсов. Опыты проводились на децеребрированных кошках, с осциллографической регистрацией биотоков в икроножной мышце при раздражении периферического отрезка седалищного нерва прямоугольными стимулами различной частоты и амплитуды.

¹ Н. Е. Введенский. Избранные труды. Изд. АН СССР. М., 1951, с. 657.

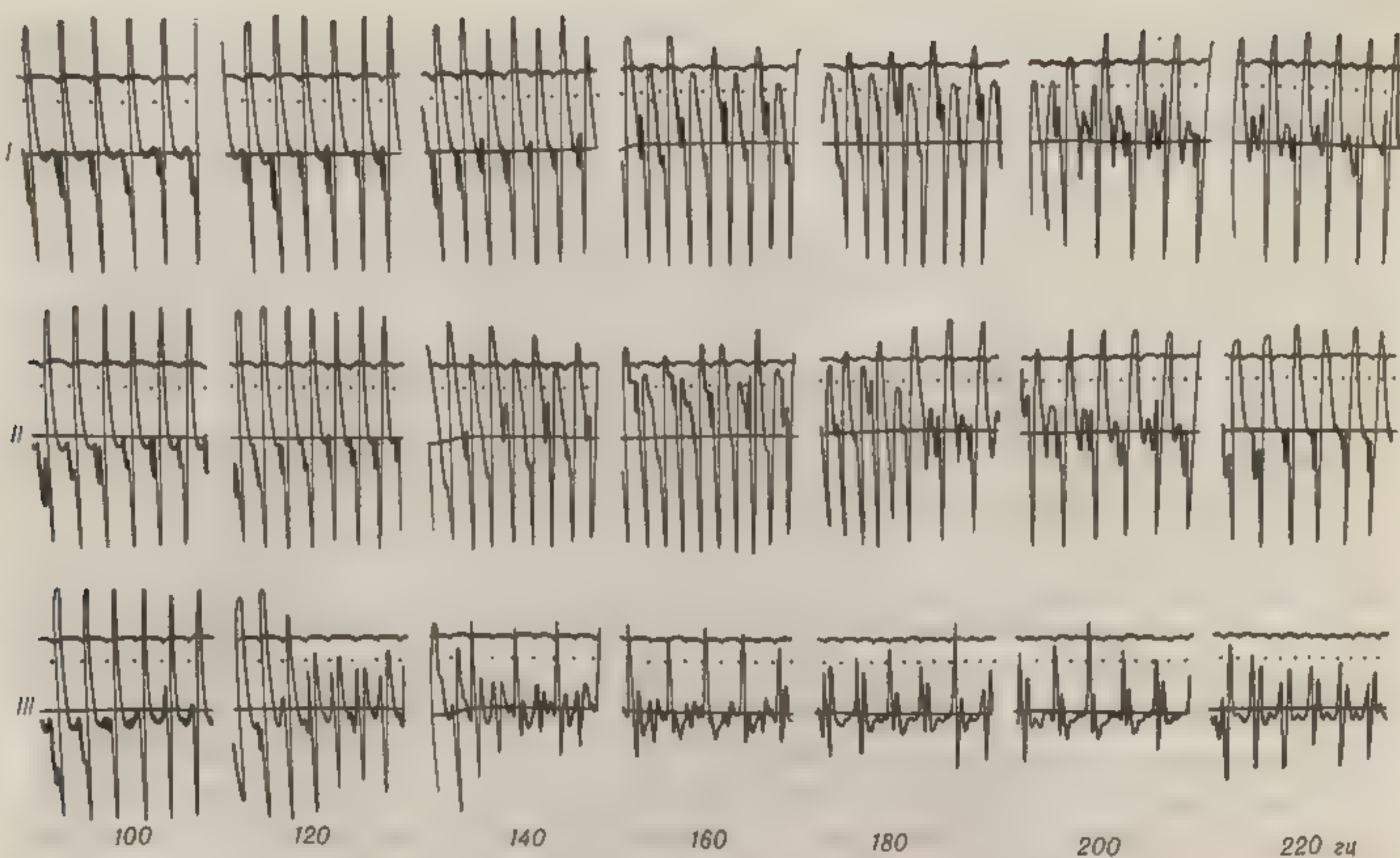


Рис. 37. Влияние *d*-тубокурарин-хлорида на лабильность нервно-мышечных синапсов (А. В. Вальдман, В. В. Закусов, 1952).

I — норма; II — после введения 25 мкг/кг тубокурарина; III — после введения 100 мкг/кг тубокурарина. Цифры частоты стимулов под осциллограммами (в гц).

Учитывая холинергическую природу нервно-мышечных синапсов, мы применяли *d*-тубокурарин-хлорид, ацетилхолин и прозерин, причем первый — в качестве средства, затрудняющего передачу возбуждения в этих синапсах, а два других — в качестве средств, облегчающих ее. Вместо ацетилхолина в части опытов мы пользовались дорилом как веществом более стойким, чем ацетилхолин.

Область полного соответствия ритма раздражения нерва и электрических потенциалов в мышце располагается у кошек в пределах от 80 до 100 гц. При повышении частоты раздражения нерва амплитуда биотоков в мышце постепенно снижается, затем они возникают с меньшей частотой, т. е. происходит их трансформация, и, наконец, биотоки в мышце не регистрируются, т. е. наступает пессимум. *d*-Тубокурарин-хлорид в дозе 25 мкг/кг вызывает снижение амплитуды мышечных потенциалов и сдвиг пессимума в сторону меньших частот (рис. 37), что соответствует данным Н. Е. Введенского, полученным им в опытах с кураре на нервно-мышечном препарате лягушки при телефонических исследованиях.

Ацетилхолин в небольших дозах (5—20 мкг/кг) вызывает заметное повышение амплитуды мышечных потенциалов и сдвигает пессимум в сторону больших частот, а при увеличении доз (до 40 мкг/кг и выше) он снижает амплитуду мышечных потенциалов и сдвигает пессимум в сторону меньших частот. Аналогичные изменения в нервно-мышечной передаче импульсов наблюдаются при действии дорила.

Прозерин в малых дозах (2—5 мкг/кг), подобно ацетилхолину и дорилу, вызывает сдвиг пессимума в сторону больших частот и повышает амплитуду мышечных потенциалов. В больших дозах (выше 5 мкг/кг) он дает курареподобный эффект, т. е. вызывает сдвиг пессимума в сторону меньших частот и снижает амплитуду мышечных потенциалов.

Прозерин легко устраняет блок нервно-мышечной передачи и восстанавливает осциллографическую картину при действии кураре, причем в дозах, которые сами по себе обуславливают курареподобный эффект.

Таким образом, холинергические вещества оказывают отчетливое влияние на лабильность нервно-мышечных синапсов.

В серии исследований, выполненных Д. А. Харкевичем (1956а, б, в, 1957, 1962), показано влияние фармакологических веществ на функциональную подвижность вегетативных ганглиев. Он изучал влияние холинергических и наркотических веществ на передачу возбуждения в верхнем шейном ганглии при разной частоте раздражения преганглионарных волокон. Опыты ставились на децеребрированных кошках в двух вариантах. Часть опытов проводилась с осциллографической регистрацией биотоков в постганглионарных волокнах, а часть опытов проводилась с механографической записью тонических сокращений третьего века. Между амплитудой потенциалов в постганглионарных волокнах и амплитудой сокращений третьего века имеется закономерная корреляция. Функциональная подвижность клеток ганглия невелика и обычно не превышает 70—100 гц. Время наступления пессимальной реакции зависит не только от частоты, но также от амплитуды и продолжительности стимулов.

Из холинергических веществ Д. А. Харкевичем были испытаны никотин, мекамин, спартеин, дифацил, пахикарпин, тетраэтиламмоний (ТЭА), гексоний, пентамин, d-тубокурарин-хлорид, декаметоний, дитилин, диплацин, новокаин, атропин, скополамин. По его данным, холинергические вещества при внутривенном введении в той или иной степени затрудняют передачу возбуждения в верхнем шейном ганглии, чему часто предшествует некоторое облегчение этой передачи. Однако каждое из них имеет свои особенности действия. Так, никотин и мекамин (рис. 38) сильно и быстро нарушают проводимость в ганглии вплоть до полного блока. Этот эффект имеет довольно значительную продолжительность. Спартеин также быстро и энергично подавляет передачу импульсов в ганглии, но его действие в этом направлении непродолжительно: через 5—10 минут проводимость ганглия восстанавливается. Дифацил обладает незначительным и кратковременным влиянием на ганглий. Пахикарпин отчетливо и в течение длительного времени угнетает передачу возбуждения в ганглии. Тетраэтиламмоний, пентамин и гексоний оказывают вполне заметное блокирующее влияние на передачу импульсов в ганглии, однако в относительно больших дозах. Подобный эффект вызывают d-тубокурарин-хлорид и диплацин в дозах, при которых наступает угнетение нервно-мышечной передачи. Декаметоний и дитилин при обычных условиях раздражения почти не влияют на передачу импульсов в ганглии. Таким образом, курареподобные средства с деполаризующим типом действия не оказывают депримирующего влияния на передачу импульсов в ганглии, чем отличаются от миорелаксантов конкурентного типа (d-тубокурарин-

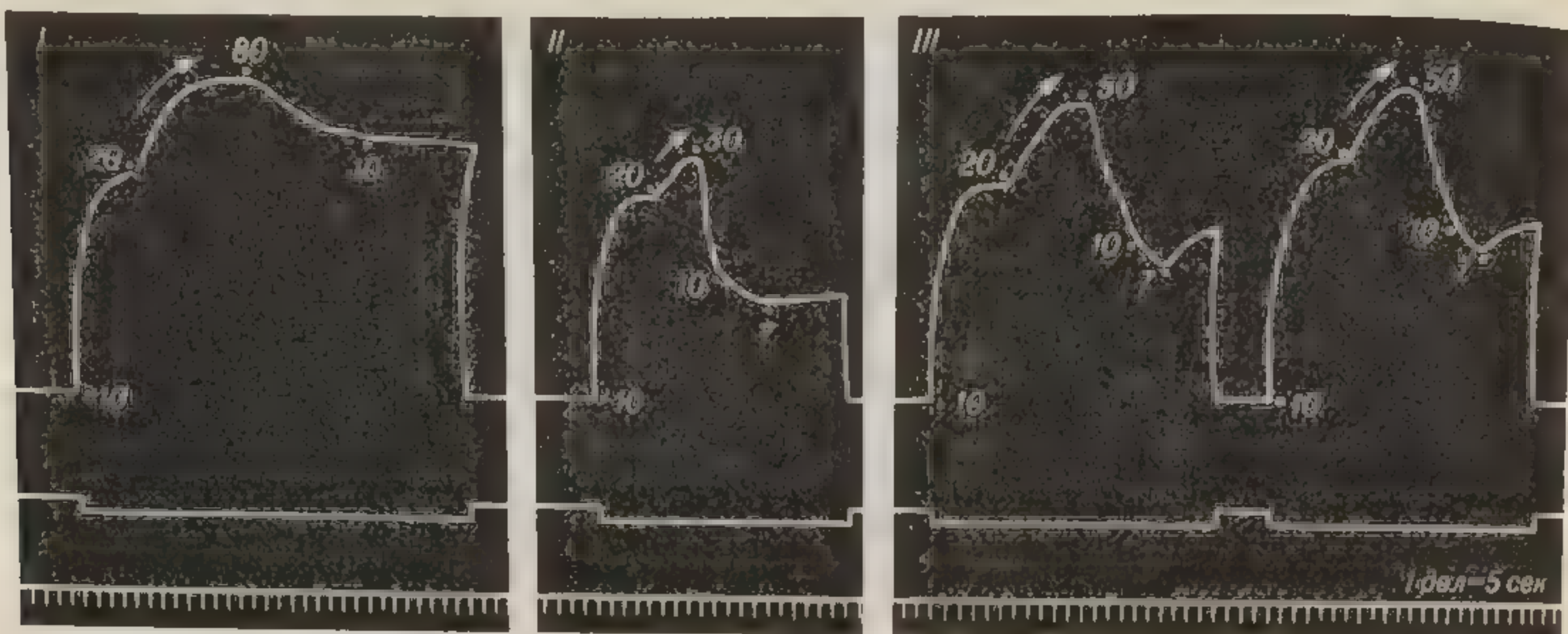


Рис. 38. Влияние мекамина на функциональную подвижность верхнего шейного ганглия (Д. А. Харкевич, 1962).

I — до введения; II — через 21 минуту после введения мекамина (0,5 мг/кг внутривенно); III — через 107 минут (для первой кривой) и через 136 минут (для второй кривой). Преганглионарный ствол раздражался прямоугольными максимальными стимулами. Цифрами обозначена частота раздражения в стимулах в секунду; стрелки соответствуют постепенному переходу от одной частоты к другой. Длительность каждого стимула — 0,5 мсек. Нижние две линии — отметка раздражения и времени. Опыт на децеребрированной кошке.

хлорид, диплацин). Новокаин довольно активно угнетает передачу возбуждения в ганглии, но это действие имеет малую продолжительность.

Холинергические вещества в дозах, затрудняющих передачу импульсов в верхнем шейном ганглии, одновременно снижают его лабильность. При осциллографической регистрации электрических потенциалов в постганглионарных волокнах это проявляется сдвигом пессимума в сторону меньших частот и уменьшением амплитуды биотоков. При механографической записи сокращений третьего века это выражается снижением его тонуса при меньших частотах раздражения преганглионарных волокон. Характерно, что небольшое уменьшение амплитуды сокращений третьего века сопровождается значительным сдвигом пессимума.

Своеобразное влияние на передачу импульсов в ганглии оказывают четвертичные аммониевые основания. Так, при оптимальных частотах раздражения они мало затрудняют эту передачу, но при высоких ритмах стимуляции их действие на ганглии проявляется вполне отчетливо. В малых дозах, при которых передача возбуждения в верхнем шейном ганглии облегчается, холинергические вещества повышают его лабильность, т. е. сдвиг пессимума происходит в сторону больших частот и амплитуда биотоков возрастает. Атропин незначительно понижает функциональную подвижность симпатических ганглиев, а скополамин в этом отношении не активен.

Приведенные наблюдения свидетельствуют о том, что изменения уровня лабильности клеток ганглия являются ранним и точным критерием для определения степени активности холинергических веществ в отношении передачи импульсов в вегетативных ганглиях.

Из наркотических веществ Д. А. Харкевичем были испытаны главным образом дериваты барбитуровой кислоты — мединал, барбамил, гексенал

гексенал, натрия хлорид, хлороформ, строний, перекись водорода, на передачу импульсов несколько облегчает наркотическим, угнетает составляющих 1/15 — Гексенал и тиопентал, яющих 1/2 — 1/3 наркотической деятельности. Нервные ганглии наступают охват эту передачу.

Из сказанного следует, что метно отличаются друг от друга, является барбамил, еще менее эффективен.

Таблица 11

Сравнительная активность

Вещество
Барбамил
Мединал
Гексенал
Хлорогидрат

Отмеченные факторы происходят из нервной системы, сопровождаются задержкой действия некоторых веществ, что способствует повышению, что способствует в основном к снижению верхнего тонуса, что является слабым и пр.

Влияние фармакологических веществ на нервную систему. Н. А. Кругловым и др. было установлено, что наркотиков (успокоительных, снотворных, стрихнина, фенадона)

и тиопентал натрий; кроме того, в опытах этой серии он использовал хлоралгидрат, хлороформ и диэтиловый эфир. Различия в химическом строении перечисленных веществ отражаются и на характере их влияния на передачу импульсов в ганглии. Так, мединал в небольших дозах несколько облегчает передачу возбуждения и только в дозах, близких к наркотическим, угнетает ее ($1/3—1/2$ наркотической). Барбамил в дозах, составляющих $1/15—1/30$ наркотической, дает четкий блокирующий эффект. Гексенал и тиопентал затрудняют передачу импульсов в дозах, составляющих $1/2—1/3$ наркотической, и вызывают угнетение дыхания и сердечной деятельности. Незначительное ослабление передачи возбуждения в ганглии наступает от хлоралгидрата, но в малых дозах он иногда облегчает эту передачу.

Из сказанного следует, что по силе действия на ганглии наркотики заметно отличаются друг от друга. Наиболее активным в этом отношении является барбамил, ему уступают мединал и гексенал, а хлоралгидрат еще менее эффективен (табл. 11).

ТАБЛИЦА 11

Сравнительная активность наркотических веществ

Вещество	Наркотический эффект (доза в мг/кг по М.П. Николаеву, 1941)	Угнетающий эффект на клетки ганглия (доза, мг/кг)	Выраженность ганглионарного действия
Барбамил	166	5—10	++++
Мединал	350	100—150	++
Гексенал	25	25—30	+
Хлоралгидрат	75—120	100—200	±

Отмеченные факты показывают, что под влиянием наркотических веществ происходит снижение функциональной подвижности ганглия, что сопровождается затруднением синаптической передачи возбуждения. При действии некоторых представителей указанной категории веществ в малых дозах снижению лабильности клеток ганглия предшествует фаза ее повышения, что сопровождается облегчением передачи импульсов.

Таким образом, под влиянием холинергических и наркотических веществ в основном происходит снижение функциональной подвижности клеток верхнего шейного ганглия, а фаза повышения лабильности выражена слабо и продолжается короткое время или даже совсем отсутствует.

Влияние фармакологических веществ на функциональную подвижность нервных центров изучалось А. В. Вальдманом (1956, 1957) и Н. А. Кругловым (1957). Авторы исследовали изменение лабильности центров рефлекса сгибания задней конечности: первый — при действии наркотиков (уретана, хлоралгидрата, тиопентала) и аналептиков (коразола, стрихнина), второй — при действии анальгетиков (морфина, текодина, фенадона и промедола). Принцип применявшейся ими методики

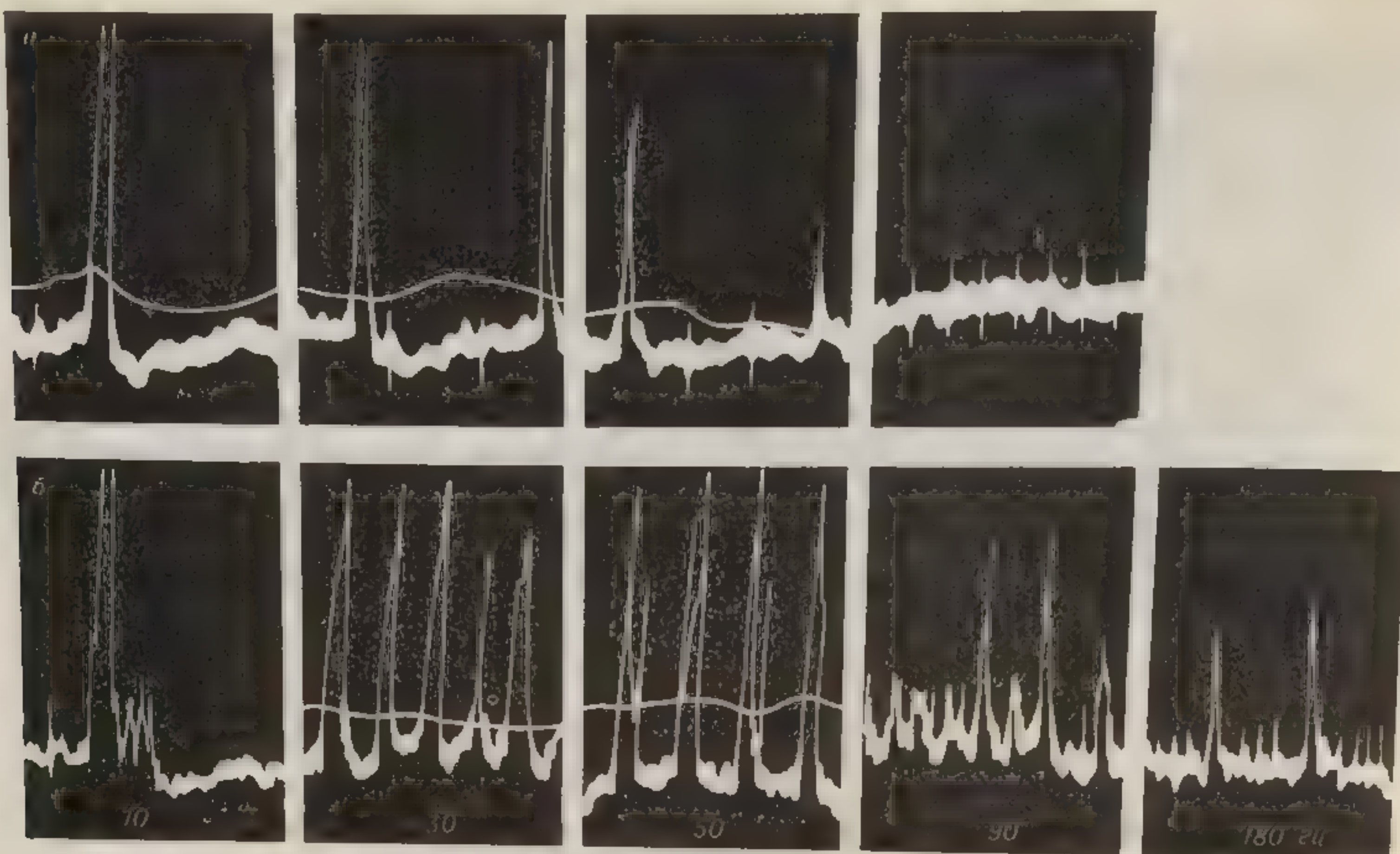


Рис. 39. Изменение характера биотоков в зависимости от частоты раздражения (А. В. Вальдман, 1957).

а — при надпороговой силе раздражения; б — при максимальном раздражении. Цифры под осциллограммами — частота стимулов (в гц).

состоял в осциллографической регистрации биотоков в двигательных волокнах малоберцового нерва при электрическом раздражении чувствительных волокон этого нерва прямоугольными стимулами различной частоты, амплитуды и длительности от электронного стимулятора, в течение определенного промежутка времени. Наблюдения проводились на децеребрированных и люмбальных кошках. При раздражении чувствительной ветви малоберцового нерва стимулами частотой до 60 гц в двигательной ветви этого нерва возникают высоковольтные потенциалы, синхронные с ритмом стимуляции. При повышении частоты стимуляции афферентных волокон наступает трансформация импульсов, и биотоки в эфферентных волокнах воспроизводятся в более редком ритме, причем амплитуда их резко снижается. При дальнейшем увеличении частоты стимулов развивается пессимальная реакция, т. е. высоковольтные потенциалы в эфферентных волокнах не регистрируются. С увеличением амплитуды стимулов диапазон воспроизводимых частот возрастает, трансформация наблюдается при относительно высоких частотах, пессимальная реакция наступает при еще больших частотах. Эти явления, по всей вероятности, связаны с иррадиацией возбуждения в центрах (рис. 39).

Лабильность нервных центров в высшей степени неустойчива. Раздражая достаточно продолжительное время афферентные пути стимулами оптимальной частоты, можно видеть, что амплитуда рефлекторных биотоков постепенно снижается, далее происходит трансформация импуль-

Рис. 40. Изм
ности от доз
На осциллогра
тотой 30 гц до

сов и, на
развития п
дражения.
развивался
симум наст
кал через
состояния
симально
ние которо
Исчезнов
ного тормо
легко може
раздражен
Наркотик
завот одно
падает, песс
амплитуды био
при всех ча
центром реф
меняется н

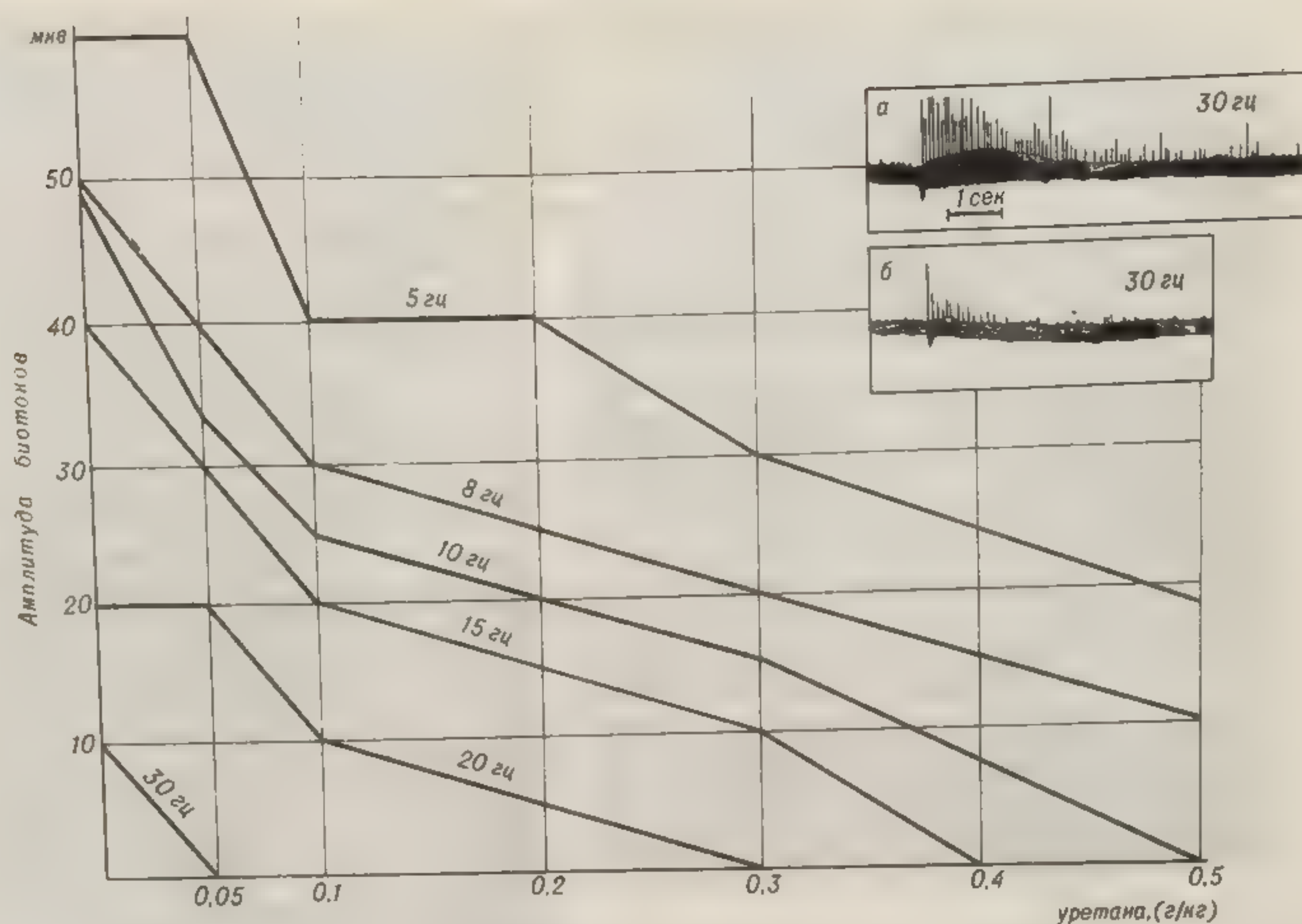


Рис. 40. Изменение амплитуды биотонов при разных частотах раздражения ■ зависимости от дозы уретана (А. В. Вальдман, 1956).

На осциллограммах — скорость развития пессимальной реакции при тетаническом раздражении частотой 30 гц до (а) и после (б) введения уретана в дозе 0,05 г/кг.

сов и, наконец, наступает пессимальная реакция. При этом скорость развития пессимальной реакции возрастает с увеличением частоты раздражения. Например, ■ одном из опытов при частоте 3 гц пессимум не развивался даже при 5-минутном раздражении; при частоте 10 гц пессимум наступал ■ течение 1—2 минут; при частоте 50 гц пессимум возникал через несколько секунд. Вот почему при оценке функционального состояния нервных центров практически важно учитывать не только максимально воспроизводимый ими ритм возбуждения, но и время, в течение которого этот ритм воспроизводится.

Исчезновение рефлекторных биотонов является следствием пессимального торможения деятельности нервных центров, а не утомления их. Это легко может быть доказано тем, что при снижении частоты эфферентного раздражения биотоки в афферентных путях восстанавливаются.

Наркотики — уретан, хлоралгидрат и тиопентал натрия в общем вызывают однотипные изменения в осциллограммах: амплитуда потенциалов падает, пессимальная реакция наступает при меньших частотах раздражения и в более короткий период времени (рис. 40). Уменьшение амплитуды биотонов происходит параллельно с увеличением дозы наркотика при всех частотах раздражения. Максимальный ритм, воспроизводимый центром рефлекса сгибания задней конечности, под влиянием наркотиков меняется не очень значительно; трансформация импульсов возникает

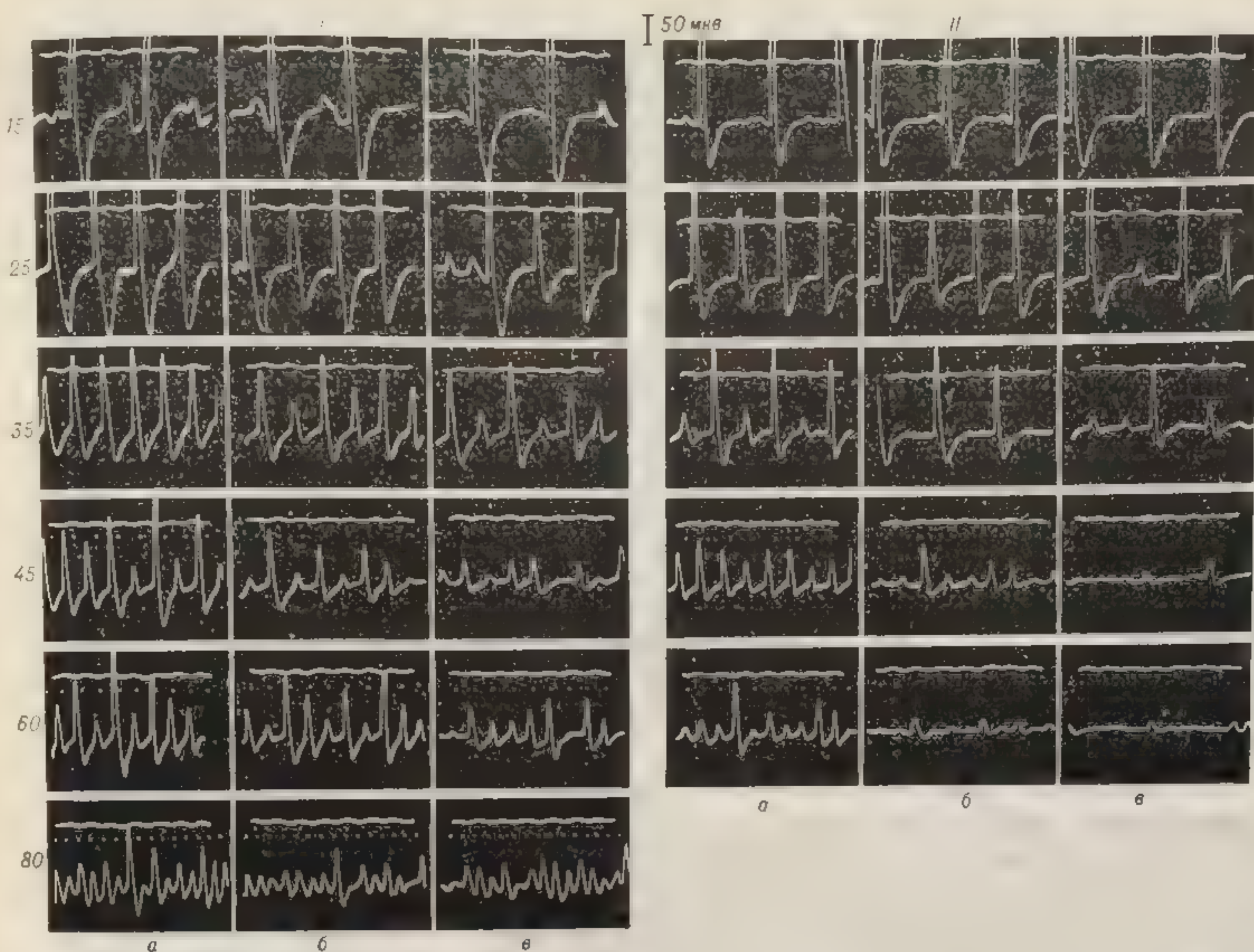


Рис. 42. Влияние морфина на лабильность полисинаптических путей (Н. А. Круглов, 1957).

Рефлекторные разряды в полусухожильной мышце при ритмическом раздражении ипсилатерального малоберцового нерва. Цифры слева — частота стимулов (в гц): а — начало раздражения; б — через 2 секунды; в — через 3 секунды. I — контроль, II — после введения 1 мг/кг морфина. Верхний луч — отметка раздражения.

афферентных раздражениях стимулами высокой частоты. Некоторое повышение доз коразола не сопровождается существенными изменениями в осциллограмме. Дальнейшее увеличение доз коразола ведет к появлению судорог в передней половине туловища выше места перерезки спинного мозга.

Следовательно, стрихнин повышает ритм максимально воспроизводимых спинальным центром частот и удлиняет время наступления пессимальной реакции, а коразол оказывает влияние только в отношении времени развития пессимума, значительно удлиняя его, и не вызывает сдвига пессимума в сторону больших частот.

Если учесть, что в данном случае исследовалась лабильность спинальных центров, лишенных связи с надсегментарным аппаратом, то естественно, что стрихнин, оказывающий действие преимущественно на спинной мозг, вызывает более значительный эффект, чем коразол, оказывающий действие главным образом на средний и межзачаточный мозг.

Приведенные данные показывают, что наркотики и аналептики вызывают изменения функциональной подвижности нервных центров в малых дозах. Однако надо иметь в виду, что посредством определения максимального ритма, который может воспроизводить нервный центр в определенный момент, изменение его функциональной подвижности обнаруживается не всегда. Необходимо еще определение времени развития пессимальной реакции при достаточно высокой частоте раздражения.

При действии наркотических веществ сначала возможно повышение лабильности нервных центров.

По наблюдениям Н. А. Круглова (1957), анальгетики — морфин, текодин, фенадон, промедол вызывают уменьшение диапазона частот, при которых нервные центры способны воспроизводить высокочастотные, синхронные с ритмом раздражения разряды, т. е. трансформация ритма и исчезновение биотоков происходят при меньших частотах афферентной стимуляции (рис. 42).

Таким образом, морфин, текодин, фенадон и промедол снижают функциональную подвижность центров флексорного рефлекса задней конечности. Минимальные дозы этих анальгетиков, при которых возникает такой эффект, составляют: для морфина и текодина 2,5 мг/кг, для фенадона 0,25 мг/кг, для промедола 1 мг/кг.

Как известно, при рефлекторном расслаблении той или иной мышцы в результате раздражения одного нерва посредством раздражения другого нерва такого же рецепторного поля можно получить новое сокращение этой мышцы. Следовательно, пессимальное торможение развивается во вставочных нейронах, а не в мотонейронах.

Опыты Н. А. Круглова с отдельным раздражением малоберцового и большеберцового нерва в условиях действия морфина показали, что при пессимальном расслаблении полусухожильной мышцы вследствие раздражения первого нерва раздражение второго нерва сопровождается сокращением этой мышцы. Таким образом, и в данном случае пессимальное торможение развивается не в мотонейронах, а во вставочных нейронах, что зависит, по-видимому, от меньшей функциональной подвижности последних. На этом основании можно считать, что морфин и другие анальгетики способствуют развитию пессимального торможения во вставочных нейронах, понижая их функциональную подвижность.

Если сопоставить, как это сделано в табл. 12, дозы морфина, хлоралгидрата, уретана, стрихнина и коразола, при которых в центре флексорного рефлекса задней конечности происходит изменение суммации импульсов, времени передачи возбуждения и лабильности, то нетрудно убедиться, что последний феномен является выразительным показателем физиологического состояния нервных центров.

Если принять во внимание, что лабильность характеризует скорость основных процессов, определяющих нервную деятельность, в том числе суммацию импульсов и время центральной передачи возбуждения, то эти параметры можно рассматривать как функцию лабильности.

Механизм влияния фармакологических веществ на функциональную подвижность синаптических контактов надо считать еще не выясненным, тем более что и механизм развития пессимального состояния этих образо-

ТАБЛИЦА 12
Влияние нейротропных
рефлекса

Вещество

Морфин

Хлоралгидрат

Уретан

Стрихнин

Коразол

Примечание. В скобках по

ваний в обычных фи
Есть основания по
контактов зависит
ров (А. Г. Гинецинс
ное состояние синап
новесия в области с
звие пессимальног
от изменения их р
(Д. А. Харкевич, 19
В соответствии с
претация влияния с
вижность синаптиче

ЛИТЕРАТУРА

Буй Р. А. Физиологи
pressoris). Физиол.
Вальдман А. В., Закус
трансформацию им
1952, 15, 3, 4.
Вальдман А. В. Влия
центров спинного м
Вальдман А. В. О ла
СССР, 1957, 43, 4
Вальдман Н. Е. Теле
и нервных
Вальдман Ю. И., Харке
ре и курареподобн
и токсикол., 1958,

ТАБЛИЦА 12

Влияние нейротропных средств на синаптическую передачу в центрах флексорного рефлекса

Вещество	Минимальные дозы (г/кг), вызывающие в центре флексорного рефлекса задней конечности изменения			Доза г/кг	
	суммации импульсов	передачи возбуждения	лабильности	наркотическая	смертельная
Морфин	0,0005 (1/600)	0,01 (1/30)	0,0025 (1/120)	—	0,3
Хлоралгидрат	0,015 (1/60)	0,025 (1/40)	0,005—0,01 (1/100—1/200)	0,5	1,0
Уретан	0,025 (1/120)	0,05 (1/60)	0,025 (1/120)	2,0	3,0
Стрихнин	0,00001 (1/40)	0,00001 (1/40)	0,000005 (1/80)	—	0,0004
Коразол	0,001 (1/100)	0,01 (1/10)	0,005—0,01 (1/10—1/20)	—	0,1

Примечание. В скобках показано отношение данной дозы к смертельной.

ваний в обычных физиологических условиях остается еще не раскрытым. Есть основания полагать, что пессимальное состояние синаптических контактов зависит от увеличения или уменьшения количества медиаторов (А. Г. Гинецинский и Н. М. Шамарина, 1949). Возможно, пессимальное состояние синаптических структур связано с изменением ионного равновесия в области синаптических мембран (Eccles, 1955). Наконец, развитие пессимального состояния синаптических контактов может зависеть от изменения их рефрактерности в результате последующих стимулов (Д. А. Харкевич, 1962).

В соответствии с этими предположениями возможна различная интерпретация влияния фармакологических веществ на функциональную подвижность синаптических образований.

ЛИТЕРАТУРА

- Буйя Р. А. Физиологический анализ афферентной функции аортального нерва (п. depressoris). Физиол. ж. СССР, 1948, 34, 583.
- Вальдман А. В., Закусов В. В. Влияние тубокурарина, ацетилхолина и прозерина на трансформацию импульсов в нервно-мышечных синапсах. Фармакол. и токсикол., 1952, 15, 3, 4.
- Вальдман А. В. Влияние наркотиков и аналептиков на лабильность рефлекторных центров спинного мозга. Фармакол. и токсикол., 1956, 19, 2, 12.
- Вальдман А. В. О лабильности рефлекторных центров спинного мозга. Физиол. ж. СССР, 1957, 43, 497.
- Введенский Н. Е. Телефонические исследования над электрическими явлениями в мышечных и нервных аппаратах (1884). Полное собрание сочинений, 1951, 1, 9.
- Вихляев Ю. И., Харкевич Д. А. О влиянии аминазина и мепазина на способность кураре и курареподобных средств блокировать нервно-мышечную передачу. Фармакол. и токсикол., 1958, 21, 44.

- Вихляев Ю. И., Клыгуль Т. А., 1966. См. литературу к главе V.
- Гинецинский А. Г., Шамарина Н. М. Химическая теория передачи нервного импульса и учение о парабозе. Труды Ин-та физиологии им. И. П. Павлова, 1949, 4, 139.
- Закусов В. В. Об изменении способности центральной нервной системы к суммации импульсов при действии некоторых наркотических и анальгезирующих средств. Фармакол. и токсикол., 1940, 3, 6, 4.
- Закусов В. В. Действие анальгезирующих веществ на центральную нервную систему при болевых (ноцицептивных) раздражениях. Фармакол. и токсикол., 1943а, 6, 6, 12.
- Закусов В. В. О механизме изменения способности центральной нервной системы к суммации импульсов при действии морфина. Фармакол. и токсикол., 1943б, 6, 3, 10.
- Закусов В. В. О влиянии некоторых веществ с наркотическим и стимулирующим типом действия на последовательные разряды в результате раздражения афферентных и пирамидных (нисходящих) путей. Физиол. ж. СССР, 1950, 36, 184.
- Закусов В. В. Влияние нейролептиков фенотиазинового ряда на суммацию импульсов в центральной нервной системе. Фармакол. и токсикол., 1969, 32, 643.
- Закусов В. В. Влияние транквилизаторов и антидепрессантов на суммацию импульсов в центральной нервной системе. Фармакол. и токсикол., 1971, 34, 7.
- Закусов В. В., Островская Р. У., 1967. См. литературу к главе II.
- Кан И. Л. О явлениях суммирования и торможения местных процессов в нерве. Ж. эксп. биол., 1926, 10—11, 45.
- Костюк П. Г. Послететанические изменения рефлекторных реакций двигательных клеток спинного мозга. Вopr. физиол., 1954, 10, 58.
- Крид Р., Денин-Броун Д., Икклз И., Лидделл Е., Шеррингтон Ч. Рефлекторная деятельность спинного мозга. М.—Л., 1935.
- Круглов Н. А. Влияние анальгезирующих веществ на лабильность и некоторые другие функциональные характеристики нервного центра. Дисс. канд. Л., 1955.
- Круглов Н. А. Влияние анальгезирующих веществ на функциональную подвижность (лабильность) нервного центра. Фармакол. и токсикол., 1957, 20, 1, 7.
- Машковский М. Д., Медведев Б. А. К вопросу о влиянии аминазина на скелетную мускулатуру и нервно-мышечную проводимость. Бюлл. exper. биол., 1956, 4, 50.
- Машковский М. Д., Либерман С. С., Полежаева А. И. К фармакологии аминазина. Фармакол. и токсикол., 1955, 18, 14.
- (Свердлов С. М.) Swerdloff S. M. Über die Summation der Erregungen im Nervenmuskelpräparat. Pflüg. Arch., 1933, 232, 574.
- (Сеченов И. М.) Setschenov I. M. Etudes physiologiques sur les centres modérateurs des mouvements réflexes dans le cerveau de la grenouille. Ann. des. Sci. Natur., 1863, 19, 109.
- Харкевич Д. А. Влияние некоторых наркотических веществ на передачу возбуждения в верхнем шейном ганглии при разных частотах раздражения преганглионарного ствола. Фармакол. и токсикол., 1956а, 19, 1, 3.
- Харкевич Д. А. Влияние ганглиоплегических средств на функциональную подвижность верхнего шейного ганглия. Фармакол. и токсикол., 1956б, 19, 3, 3.
- Харкевич Д. А. Изменение лабильности верхнего шейного ганглия под влиянием четвертичных аммониевых оснований. Бюлл. exper. биол., 1956в, 10, 34.
- Харкевич Д. А. Влияние холинолитических средств на функциональную подвижность верхнего шейного ганглия. Бюлл. exper. биол., 1957, 12, 70.
- Харкевич Д. А. Ганглионарные средства. М., 1962.
- Ashkenaz D. M. Nerve impulse frequency and its relation to vasomotor reflexes. Am. J. Physiol., 1939, 125, 119.
- Adrian E. D. The impulses produced by sensory nervendings. J. Physiol., 1926, 62, 33.
- Adrian E. D. The mechanism of nervous action. Electrical studies on the neurone. London, 1932.
- Adrian E. D., Lucas K. On the summation of propagated disturbances in nerve and muscle. J. Physiol., 1912, 44, 68.
- Bremer F. Sur le mecanisme de la sommation d'influx. C. R. Soc. Biol., 1927, 97, 1179.
- Bremer F. Nouvelles recherches sur la sommation d'influx nerveux. C. R. Soc. Biol., 1929, 102, 332.

- Bremer F. Nouvelles recherches sur la sommation centrale. C. R. Soc. Biol., 1930, 104, 810.
- Bremer F., Moldaver V. Etude pharmacologique de la courbe de sommation centrale chez la grenouille spinale. C. R. Soc. Biol., 1933, 112, 727.
- Bronk D. W. Synaptic mechanisms on sympathetic ganglia. J. Neurophysiol., 1939, 2, 380.
- Bronk D. W., Tower S. S., Solandt D. Y., Larrabee M. G. The transmission of trains of impulses through sympathetic ganglion and in its postganglionic nerves. Am. J. Physiol., 1938, 122, 1.
- Brown G. L., Holmes O. The effects of activity on mammalian nerve fibres of conduction velocity. Proc. Roy. Soc., ser. B., Biol. Sci. London, 1956, 144, 918, 1.
- Cannon W., Rosenblueth A. Autonomic neuro-effector systems. New York, 1937.
- Cook L., Weidley E. Behavioral effects of some psychopharmacological agents. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1957, 66, 740.
- Eccles J., Rall W. Post-tetanic potentiation of responses of motoneurons. Nature, 1950, 166, 465.
- Eccles J., Rall W. Effects induced in a monosynaptic reflex path by its activation. J. Neurophysiol., 1951a, 14, 353.
- Eccles J., Rall W. Repetitive monosynaptic activation of motoneurons. Proc. Roy. Soc. Ser. B., 1951b, 138, 893, 475.
- Eccles J. C., Sherrington C. S. Reflex summation in the ipsilateral spinal flexion reflex. J. Physiol., 1930, 69, 1.
- Eccles J. C. The neurophysiological basis of mind. The principles of neurophysiology. Oxford, 1953, 314.
- Eccles Rosalinde. Intracellular potentials recorded from mammalian sympathetic ganglion. J. Physiol., 1955, 130, 572.
- Fatt P. Biophysics of functional transmission. Physiol. Rev., 1954, 34, 4, 674.
- Fulton J. F. Physiology of the nervous system. Oxford university press, 1943.
- Granit R. Reflex rebound posttetanic potentiations. J. Physiol., 1956, 131, 32.
- Hare K., Geohegan W. A. Influence of frequencies of stimulus upon response to hypothalamic stimulation. J. Neurophysiol., 1941, 4, 266.
- Hirsch J. C., Hirsch J. F., Landau-Ferey J., Huguenard P., Scherrer J. Modifications du trace électrique du cortex isole par les anesthésiques. J. de Physiol., 1967, 59, No 4 bis, 429.
- Kletzkina M., Berger F. Effect of meprobamate in limbic system of the brain. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1959, 100, 681.
- Koll W., 1936. См. литературу к главе II.
- Lapicque L., Marcelle. Mesure analytique de l'excitabilité reflex. C. R. Soc. Biol., 1912, 72, 797.
- Lapicque L. Sur la théorie de l'addition latente. C. R. Acad. Soc. Biol., 1924, 179, 77.
- Lapicque L. Sur la théorie de l'addition latente. Ann. de Physiol., 1925, 1, 132.
- Lapicque L. L'excitabilité en fonction du temps., Paris, 1926.
- Lapicque L. L'excitabilité interactive. Paris, 1936.
- Larrabee M. G., Bronk D. W. Prolonged facilitation of synaptic excitation in sympathetic ganglia. J. Neurophysiol., 1947, 10, 2, 139.
- Lloyd D. P. C. The transmission of impulses through the inferior mesenteric ganglia. J. Physiol., 1937, 91, 296.
- Marling Harriet M. Frequency of centripetal stimulation in inhibition and facilitation of kneejerk. J. Neurophysiol., 1946, 9, 317.
- Matthaei R. Über den Einfluss rhythmischer Reize auf der Rückenmarkreflex. J. Allg. Physiol., 1920, 18, 281.
- Matthaei R. Reflexerregbarkeit. J. Allg. Physiol., 1923a, 20, 35.
- Matthaei R. Über die Zunahme der Reflexfähigkeit im Anschlüsse an funktionelle Beanspruchung. J. Allg. Physiol., 1923b, 20, 193.
- Plattner F. Über die Abhängigkeit der Erregungsgrösse von der Reizdauer bei einem Rückenmarksreflex des Frosches. J. Biol., 1921, 73, 267.
- Preston J. B. Effects of chlorpromazine on the central nervous system of cat: a possible neural basis for action. J. Pharmacol. exp. Therap., 1956, 118, 100.
- Rosenak S. Über Schwellenfrequenz zur Auslösung von Rückenmarksreflexen durch rhythmische Reizung afferenter Nerven. Ztschr. f. allg. Physiol., 1923, 20, 285.

- Schallek W., Kuehn A. Effects of drugs on after-discharge in thalamus, cortex and hippocampus of cat. Fed. Proc., 1962, 21, 238.
- Sherrington C. S. The integrative action of the nervous system. New York, 1906.
- Schmidt J., Gohlke J. Postexcitatorische Facilitations und Depressionsvorgänge die durch Zahnpulpareizung im Kaninchenhirn ausgelosten Potentialen. Acta biol. med. germ., 1968, 21, 487.
- Schriever H. Die Summation nervöser Erregungen. Erg. d. Physiol., 1936 38, 877.
- Schriever H., Perschmann G. Les effects de la picrotoxine sur l'excitabilite reflexe medullaire. C. R. Soc. Biol., 1935a, 120, 623.
- Schriever H., Perschmann G. Influence de differentes regions de l'encephale sur l'apparition des convulsions dues a la picrotoxine. C. R. Soc. Biol., 1935b, 120, 410.
- Schriever H., Perschmann G. Über die Wirkungsweise der Picrotoxins. Pflüg. Arch. 1935c, 236, 497.
- Schriever H., Perschmann G. Die Summation nervöser Erregungen im Rückenmark bei einer unterschiedlichen Zahl leitender afferenter. Fasern. Pflüg. Arch., 1936, 237, 519.
- Stirling W. Über die Summation elektrischer Hautreize. Berichte über die Verhandlungen der Königlich Sächsischen Gesellschaft der Wissenschaften zu Leipzig. Math — physik. Kl., 1874, 26, 372.
- Veszi J. Untersuchungen über die Erregungsleitung im Rückenmark. Z. allg. Physiol., 1920, 18, 58.
- Ward H. B. Über die Auslösung von Reflexerregungen durch eine Summe schwacher Reize. Arch. Anat. Physiol., 1880, Abt. 72.

ВЛИЯНИЕ
НА ПРОЦЕСС

Явление нервнот
1845 г. (Е. Ф. Ве
вращений и ост
Честь открытия
который в 1863 г
раздражении зри
рид натрия). И.
является следств
ходящихся в голо

Позднее было
при раздражении
ших полушарий
Hines, 1936, 1937
1941; Carol, Вусу
узлов, в частност
1940; Peacock, Н
жучного мозга
и Kaada, 1952; G
вой части головн
et al., 1946; Н. И
А. Н. Кабанов,
1950; В. А. Че
Э. Б. Арушанян,
Sneider et al., 19
Sneider, 1952; Э.
ия, 1963).

Как было уста
том в развитии
как в зависимости
торможения. Топ
сокой частоты ст
свого (Vvedenski
Дать точное
очень трудное. Со
еизикли на осн
Дж. Экклс (1971
определение про

Явление нервного торможения впервые было описано братьями Weber в 1845 г. (Е. F. Weber и Е. Н. Weber, 1845), наблюдавшими урежение сокращений и остановку сердца при раздражении блуждающего нерва. Честь открытия центрального торможения принадлежит И. М. Сеченову, который в 1863 г. описал угнетение рефлекторных реакций лягушки при раздражении зрительных бугров каменной солью (кристаллический хлорид натрия). И. М. Сеченов высказал предположение, что этот эффект является следствием раздражения специальных тормозных центров, находящихся в головном мозге.

Позднее было показано, что тормозные эффекты могут быть получены при раздражении разных нервных структур головного мозга: коры больших полушарий (Н. А. Бубнов и К. Гейденгейм, 1881; Rioch et al., 1935; Hines, 1936, 1937; Tower, 1936; Dusser de Barenne, McCulloch, 1938, 1939, 1941; Carol, Bucy, 1944; Н. А. Адамович, 1947; Ochs, 1955), подкорковых узлов, в частности хвостатого тела (Mettler et al., 1939; Freeman, Krasno, 1940; Peacock, Hodes, 1951; Peacock, 1954; В. А. Черкес, 1952, 1954), промежуточного мозга (Morison, Pioch, 1941; Murphy и Gellhorn, 1945; Granit и Kaada, 1952; Grastyan et al., 1953, 1956; Gellhorn et al., 1956), стволовой части головного мозга (Magoun, 1944; Magoun, Rhines, 1946; Rhines et al., 1946; Н. В. Зимкин, 1947; Н. В. Зимкин и В. И. Медведев, 1947; А. Н. Кабанов, 1947; Sprague et al., 1948; Lindsley et al., 1949; Bach, 1950; В. А. Черкес, 1952; Grastyan et al., 1956; А. И. Шаповалов и Э. Б. Арушанян, 1965), мозжечка (Sherrington, 1898; Nims, Nulsen, 1947; Sneider et al., 1947, 1949; Nulsen et al., 1948; Chambers, Sprague, 1951; Sneider, 1952; Э. Б. Арушанян, 1958; А. И. Шаповалов и Э. Б. Арушанян, 1963).

Как было установлено Н. Е. Введенским (1901), существенным моментом в развитии нервного торможения является частота стимулов, так как в зависимости от этого может возникать феномен возбуждения или торможения. Торможение, развивающееся в результате достаточно высокой частоты стимулов, принято обозначать как торможение Введенского (Vvedenskii inhibition).

Дать точное определение понятия «физиологическое торможение» очень трудно. Современные представления о синаптическом торможении возникли на основе исследований Sherrington (1906) и Eccles (1956), Дж. Экклс (1971). Gasser (1937) в гарвеевской лекции дал следующее определение процессу торможения: это — синаптический процесс в нерв-

ной или мышечной клетке, сопровождающийся временным подавлением возбуждения, которое проявляется угнетением генерации импульсов этой клеткой.

Известно несколько видов центрального торможения. Curtis (1963) в своем обзоре по фармакологии центрального и периферического торможения указывает на следующие типы торможения: 1) пресинаптическое, возникающее при уменьшении количества медиатора, освобождаемого терминалями афферентных нервов; 2) постсинаптическое, основанное на конкурентном антагонизме возбуждающего и тормозящего медиаторов в области постсинаптических рецепторов; 3) постсинаптическое торможение, сопровождающееся изменением мембранной проводимости в области тормозных синапсов под влиянием медиатора; 4) торможение, зависящее от гиперполяризации постсинаптической мембраны электрическим током; 5) торможение, связанное с метаболическими процессами в клетке, которые ведут к изменению мембранного потенциала.

Кроме того, он разграничивает еще центральное и периферическое торможение, причем первое делит на подкорковое и корковое, а второе рассматривает применительно к вегетативным ганглиям и нервно-мышечным синапсам.

Для удобства анализа разных видов центрального торможения условно можно различать сегментарное и надсегментарное. Первое из них физиологически изучено более подробно, а второе является еще мало доступным для точных исследований.

Как особый вид надсегментарного торможения можно рассматривать корковое торможение.

Электрофизиологически торможение проявляется изменениями мембранного потенциала, т. е. происходит увеличение мембранного потенциала и возникает гиперполяризация мембраны, которая регистрируется в форме электроположительной волны, обозначаемой как тормозной постсинаптический потенциал (ТПСП) (Brook et al., 1952; Eccles et al., 1954; Coombs et al., 1955; Дж. Экклс, 1959).

ТПСП возникает в результате изменения исходного мембранного потенциала, которое зависит от движения ионов. А именно под влиянием тормозного медиатора происходит избирательное повышение ионной проницаемости в специфических тормозных зонах субсинаптической мембраны. В частности, ионы K^+ выходят из клетки, а ионы Cl^- входят в клетку, вследствие чего возникает электрический ток. Важная информация об участии ионов в развитии постсинаптического торможения была получена при электрофоретическом введении их в нейроны (Дж. Экклс, 1959, 1966).

Тормозная синаптическая передача осуществляется посредством специфического медиатора, который выделяется пресинаптическими окончаниями, проходит в синаптическую щель и оказывает действие на постсинаптическую мембрану. Идентифицировать тормозные медиаторы до сих пор не удалось. В качестве претендентов на таковые выдвигались следующие вещества: фактор I, представляющий собой смесь аминокислот из экстракта мозговой ткани, γ -аминомасляная кислота, γ -амино- β -оксимасляная кислота, некоторые другие аминокислоты, в том числе

глицин, вещество Р. адреналин, норадреналин, 3-окситирамин, 5-окситриптами́н, ацетилхолин. Из этих веществ наиболее вероятными тормозными медиаторами можно считать γ -аминомасляную кислоту и глицин (Curtis et al., 1967, 1968a, b). Судя по данным Kuffler и Edwards (1958), γ -аминомасляная кислота является тормозным медиатором у ракообразных.

Curtis и Watkins (1965), Curtis с соавторами (1968a) при электрофоретическом введении γ -аминомасляной кислоты, глицина и β -аланина в спинальные мотонейроны, клетки Реншоу и кортикальные нейроны котлов наблюдали гиперполяризацию этих нейронов с возникновением ТПСП. При этом отмечалось изменение концентрации K^+ и Cl^- внутри мотонейронов. Названные авторы полагают, что гамма-аминомасляная кислота, глицин и β -аланин вызывают такие же изменения проницаемости мембраны мотонейрона, которые возникают под влиянием тормозного синаптического медиатора. Стрихнин блокирует действие тормозного медиатора, глицина и β -аланина, но не влияет на гиперполяризующий эффект γ -аминомасляной кислоты.

К числу тормозных медиаторов некоторые авторы относят норадреналин, адреналин и допамин. Основанием к этому явились опыты с электрофоретическим введением норадреналина и других катехоламинов в нейроны многих образований центральной нервной системы млекопитающих. При этом наблюдалось угнетение активности соответствующих нейронов, хотя в отдельных случаях происходило их возбуждение. Обзор литературных данных по этому поводу можно найти в статье Curtis (1968).

Можно считать доказанным, что передача возбуждения от клеток Реншоу осуществляется при посредстве ацетилхолина (Curtis и Duggan, 1969b).

Постсинаптическим торможением принято называть временное понижение возбудимости нейрона, сопровождающееся гиперполяризацией постсинаптической мембраны и возникновением тормозного постсинаптического потенциала (ТПСП) в результате перемещения ионов под влиянием тормозного медиатора.

Существует несколько типов постсинаптического торможения.

Прямое торможение, возникающее в мотонейронах под влиянием импульсов, поступающих по толстым афферентным волокнам группы Ia от аннуло-спиральных окончаний в мышечных веретенах мышцы-антагониста. Например, торможение сгибателей бедра, в частности двуглавой и полусухожильной мышц, при раздражении афферентов мышц-антагонистов, т. е. разгибателей бедра и в том числе нервов четырехглавой мышцы бедра. Вначале путь этого торможения считали моносинаптическим, т. е. не имеющим вставочных нейронов (Lloyd, 1941), но затем было доказано наличие вставочного нейрона в пути прямого торможения (Brooks и Eccles, 1947). Соответствующую схему путей прямого торможения можно видеть на рис. 43.

Разновидностью постсинаптического торможения является так называемое полисинаптическое торможение, или не прямое, т. е. когда импульсация к тормозному вставочному нейрону поступает

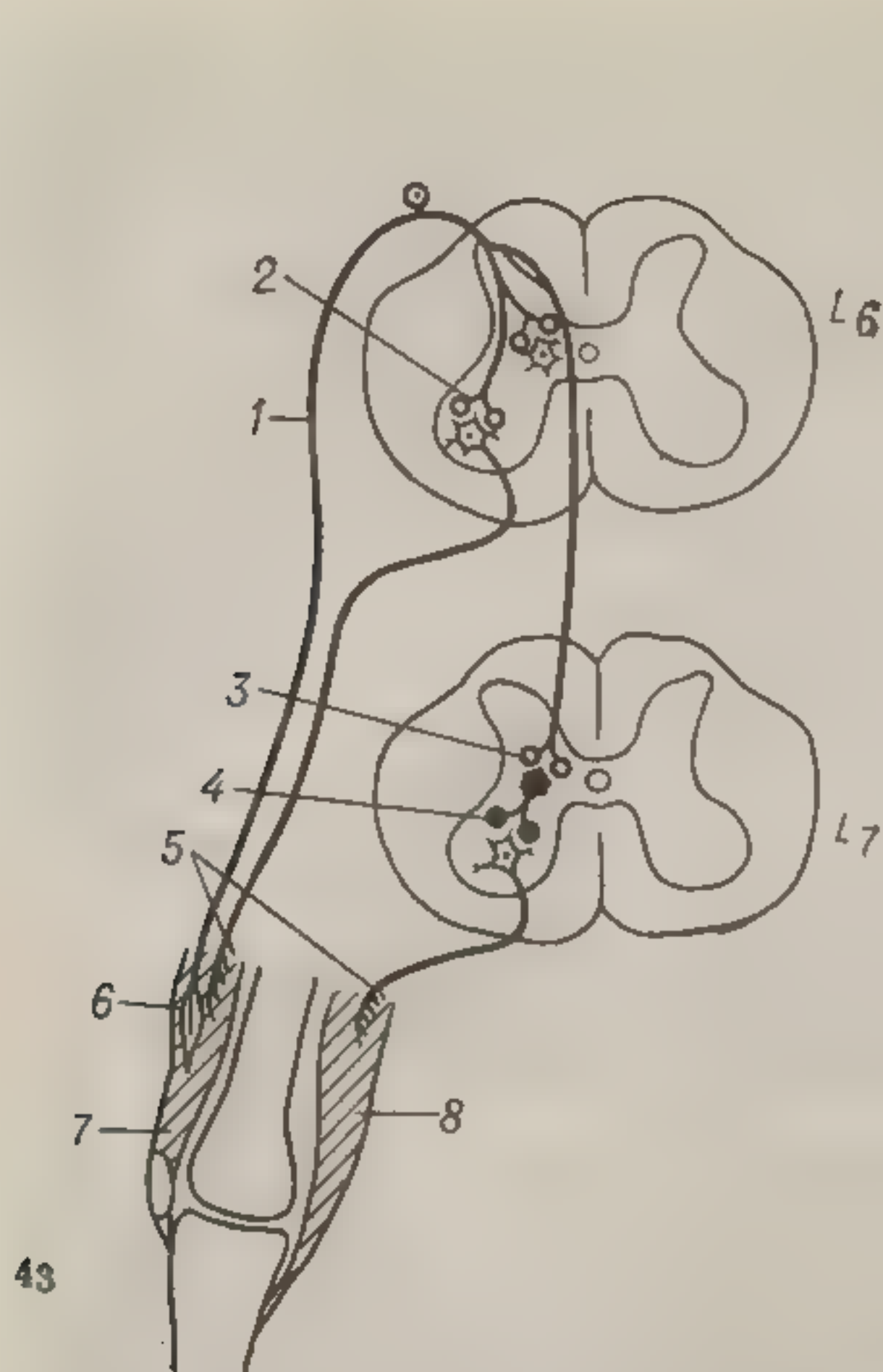


Рис. 43. Схема путей прямого торможения (Eccles, Fatt, Landgren, Winsbury, 1954). Аfferентные волокна группы Ia (1) от аннуло-спиральных окончаний ■ веретенах (6) четырехглавой мышцы (7) образуют возбуждающие синаптические бляшки на мотонейронах этой мышцы (2) ■ тормозных вставочных нейронах (3). Аксоны последних образуют тормозные бляшки (4) на мотонейронах антагонистической полусухожильной мышцы (8); 5 — двигательные нервы.

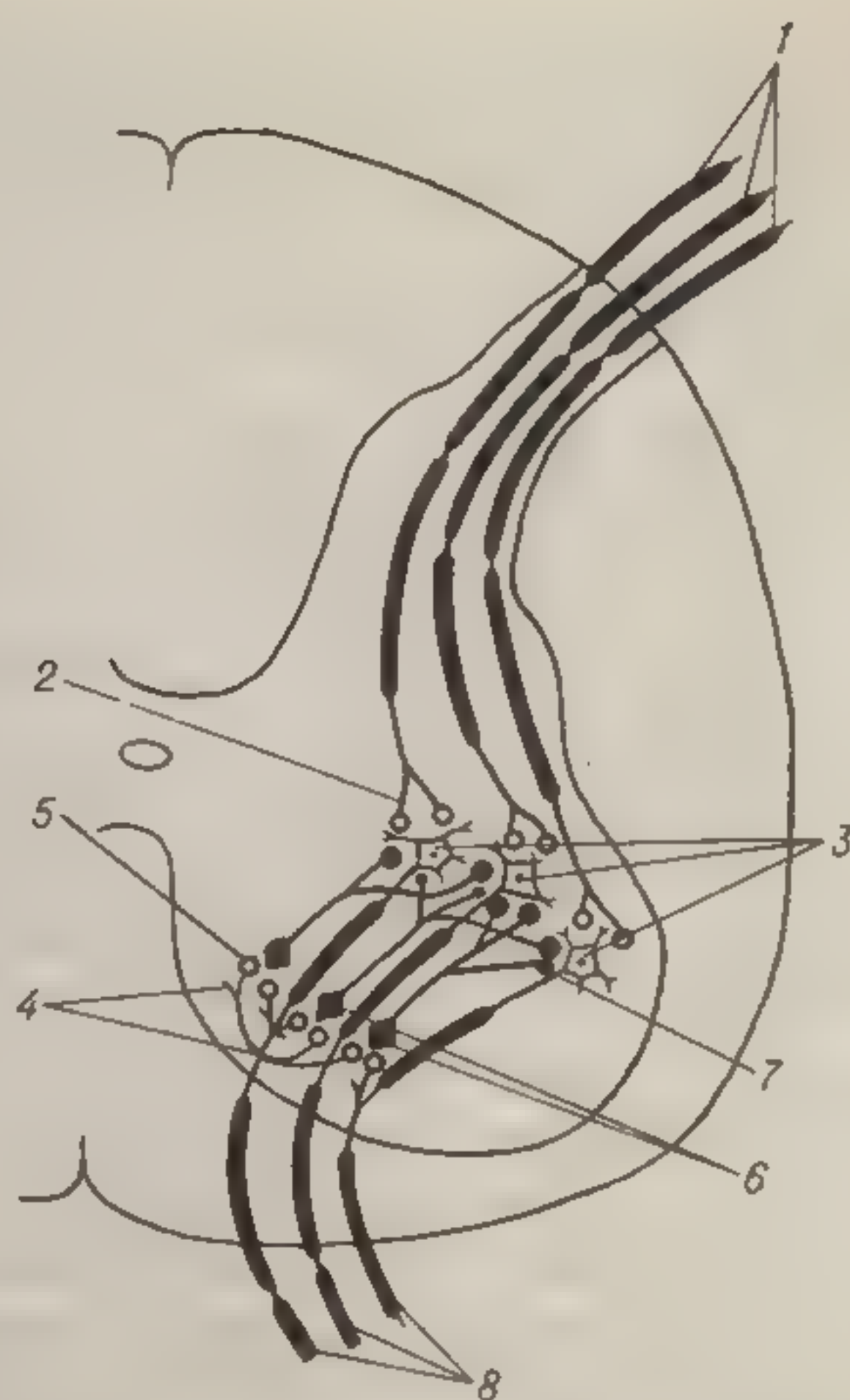


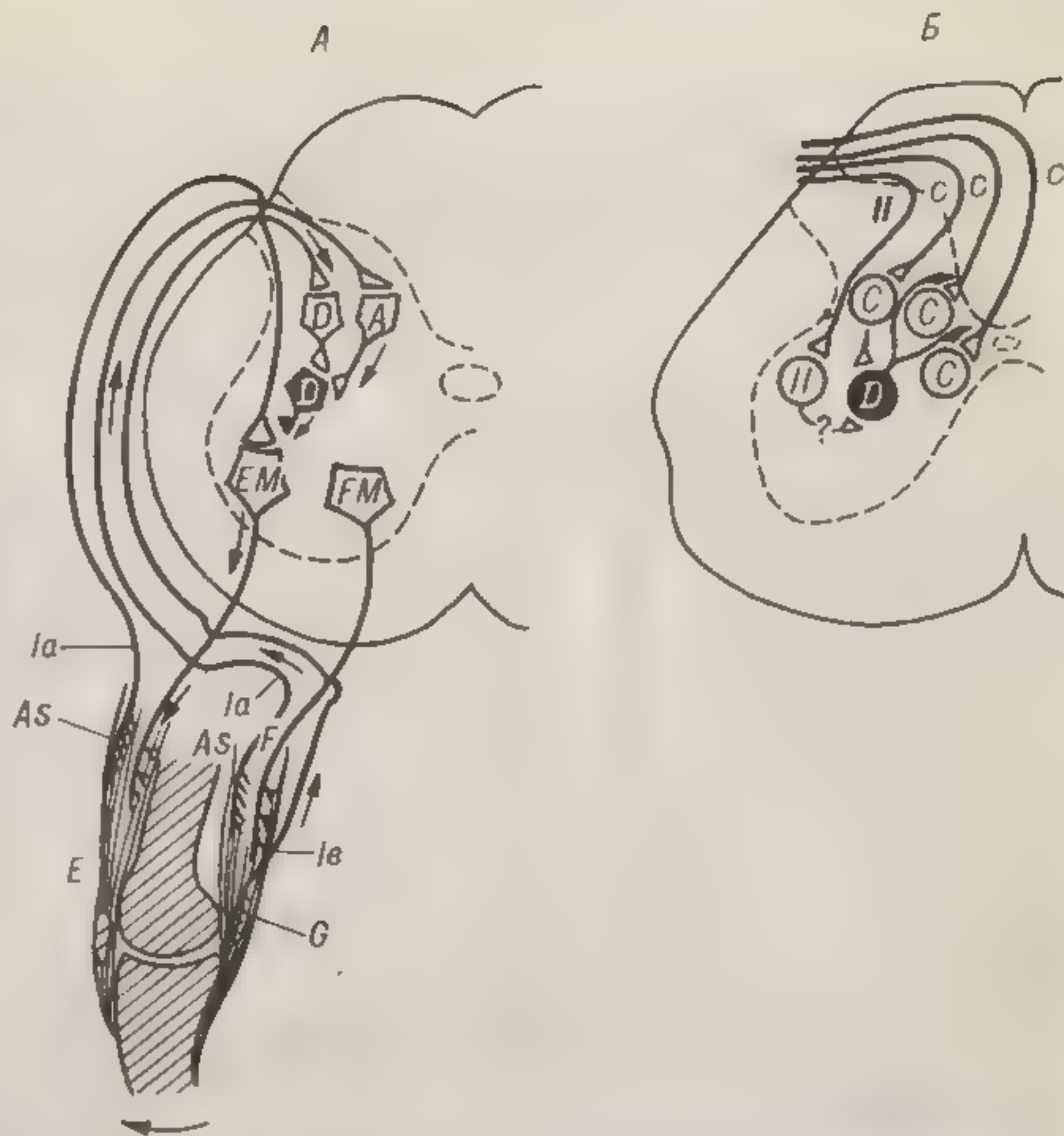
Рис. 44. Схема путей возвратного торможения (Eccles, Fatt, Koketsu, 1954). Аfferентные волокна группы Ia (1) образуют возбуждающие синапсы (2) на мотонейронах (3), аксоны которых (3) перед выходом из переднего рога отдают возвратные коллатерали (4), образующие возбуждающие синапсы (5) на клетках Реншоу (6). Аксоны последних оканчиваются тормозными синапсами (7) на мотонейронах.

не непосредственно с окончаний первичных афферентных волокон, а через несколько промежуточных нейронов. Такое торможение вызывается афферентными импульсами в мышечных волокнах группы II и III и в кожных волокнах. При стимуляции этих волокон возникает ипсилатеральный сгибательный рефлекс, т. е. происходит возбуждение флексорных мотонейронов с одновременным торможением экстензорных.

Возвратное, или антидромное, торможение, открытое Реншоу, состоит в торможении мотонейронов антидромными импульсами при стимуляции соответствующих эфферентных аксонов (Renshaw, 1941, 1946). Этот вид торможения возникает в мотонейронах одной группы при прохождении импульсов по двигательным аксонам другой через посредство специальных нейронов, получивших название клеток Реншоу (рис. 44). С помощью микроэлектродов Eccles с соавторами (1954) была установлена точная локализация клеток Реншоу в вентромедиальной области переднего рога и ход их аксонов в дорсо-латеральном направлении к мотонейронам. Как показали эти авторы, синаптическая передача возбуждения с моторных коллатералей на клетки Реншоу осуществляется посредством ацетилхолина.

Рис. 45. Пути пресинаптического торможения моносинаптического (А) и полисинаптического (Б) рефлексов (Ecces, Kostyuk, Schmidt, 1962).

А — залпы ■ эфферентных волокнах группы Ia от аннуло-спиральных (As) окончаний мышечных веретен и в афферентных волокнах группы Ib от сухожильных рецепторов Гольджи (G) флексорной мышцы тормозят первичные афферентные волокна Ia экстензорной мышцы (E); EM, FM — экстензорный и флексорный мотонейроны; D — вставочный нейрон, образующий тормозные синапсы на терминалях афферентных волокон; Б — кожные (с) и мышечные афферентные волокна группы II через вставочные клетки С и II возбуждают нейроны D, образующие тормозные синапсы на афферентах флексорного рефлекса.



Принцип возвратного торможения несомненно является общим для всей нервной системы. Например, Brooks с соавторами (1968) показали в опытах на котах, что в сенсомоторной зоне коры головного мозга таким способом осуществляется торможение нейронов пирамидного тракта.

Возможным медиатором постсинаптического торможения является глицин. Как указывает Curtis (1969), глицин вызывает гиперполяризацию спинальных нейронов, которая сочетается с изменением мембранной проницаемости, характерной для действия тормозного медиатора, а стрихнин, ослабляющий постсинаптическое торможение, блокирует эффект глицина. Кроме того, распределение глицина в спинном мозге котов коррелирует с наличием тормозных интернейронов (Curtis et al., 1967).

Пресинаптическое торможение впервые описали Frank и Fuortes (1957), которые наблюдали при внутриклеточной регистрации электрической активности мотонейронов спинного мозга, что раздражение мышечных афферентов может вызывать уменьшение моносинаптических ВПСП, возникающих при раздражении других афферентов, без изменения потенциала покоя постсинаптической мембраны. Это возникает в результате деполяризации терминалей первичных афферентных волокон под влиянием тормозного медиатора, выделяемого окончаниями другого нейрона. Вследствие этого уменьшается выделение окончаниями первого нейрона возбуждающего медиатора, действующего на постсинаптическую мембрану, а следовательно, ослабляется эффективность стимулирующих импульсов, поступающих к нейрону. Физиологический смысл такого торможения состоит в регуляции поступления афферент-

ной импульсации к нейронам. Она осуществляется по принципу отрицательной обратной связи на входе, подобно возвратному торможению, которое контролирует эфферентный выход (Eccles, 1963) (рис. 45).

Медиатором пресинаптического торможения, по-видимому, является γ -аминомасляная кислота (Дж. Экклс, 1966).

Для исследования пресинаптического торможения могут быть использованы следующие методы: 1) угнетение рефлекторных разрядов в результате раздражения афферентных мышечных волокон группы Ia, Ib и II в кожных, например торможение разрядов мотонейронов икроножной мышцы при раздражении афферентных нервов — двуглавой и полусухожильной мышц; 2) регистрация заднекорешковых потенциалов и «рефлексов» (Дж. Экклс, 1966); 3) определение прямой электрической возбудимости окончаний первичных афферентных волокон (Wall, 1958).

Установлено, что фармакологические вещества могут оказывать избирательное влияние на разные виды торможения. Например, стрихнин и морфин ослабляют прямое и возвратное постсинаптическое торможение мотонейронов; пикротоксин и морфин ослабляют пресинаптическое торможение, а оксибутират натрия и барбитураты усиливают его.

Еще Sherrington (1906) высказал предположение, что главной причиной судорог при действии стрихнина в больших дозах является ослабление тормозных процессов. Позднее это предположение было подтверждено многими авторами (Bradley et al., 1953; Coombs et al., 1955; Curtis, 1959, 1962; Eccles, 1965), доказавшими, что стрихнин ослабляет прямое торможение мотонейронов. Кроме того, оказалось, что стрихнин ослабляет и другие виды постсинаптического торможения в спинном мозге: возвратное торможение мотонейронов (Eccles et al., 1954), торможение вставочных нейронов задних рогов (А. И. Шаповалов, 1962; Wilson, Talbot, 1963), а также нисходящее торможение сеченовского типа полисинаптических спинномозговых рефлексов (В. В. Закусов, 1945). На пресинаптическое торможение стрихнин влияния не оказывает.

Сходное со стрихнином влияние на постсинаптическое торможение оказывают бруцин, тебаин, тетанотоксин.

Избирательное влияние на пресинаптическое торможение из числа конвульсантов оказывает пикротоксин (Eccles et al., 1963; Schmidt, 1963; Kellerth, Szumski, 1966).

Влияние наркотических анальгетиков (морфина, промедола и фенадона) на разные виды торможения в спинном мозге наиболее подробно было изучено Н. А. Кругловым (1959, 1963, 1964, 1968). Автор исследовал влияние этих веществ на постсинаптическое прямое, возвратное, полисинаптическое и пресинаптическое торможение. Опыты проводились на препаратах спинальных кошек, обездвиженных децеребрацией при искусственном дыхании. Было найдено, что указанные анальгетики в малых дозах (5 мг/кг) не влияют на прямое торможение экстензорных и флексорных мотонейронов, а в больших дозах (10 мг/кг) усиливают этот вид торможения (рис. 46). Таким образом, наркотические анальгетики не блокируют синаптические переключения с афферентных волокон группы Ia на тормозные нейроны и тормозные синапсы на мотонейронах.



рис. 46. Влияние морфина на рефлекторный разряд первой этой мышцы при раздражении одиночным катетером ветвь малой глубинной ветви спинного нерва и тестирующим стрихнином до (I) и после введения фенадона (II).

Усиление прямого торможения действия наркотических веществ объясняет усиление торможения волокон группы Ia. Возвратное торможение также ослабляется (блокирования синапсов и клеткам). Наркотические анальгетики усиливают, что связано с усилением торможения (рис. 48). В дозах, блокирующих афферентные пути, в тормозного и подавляющие данные от аксонов и подавляющие данные от аксонов. Н. А. Круглов

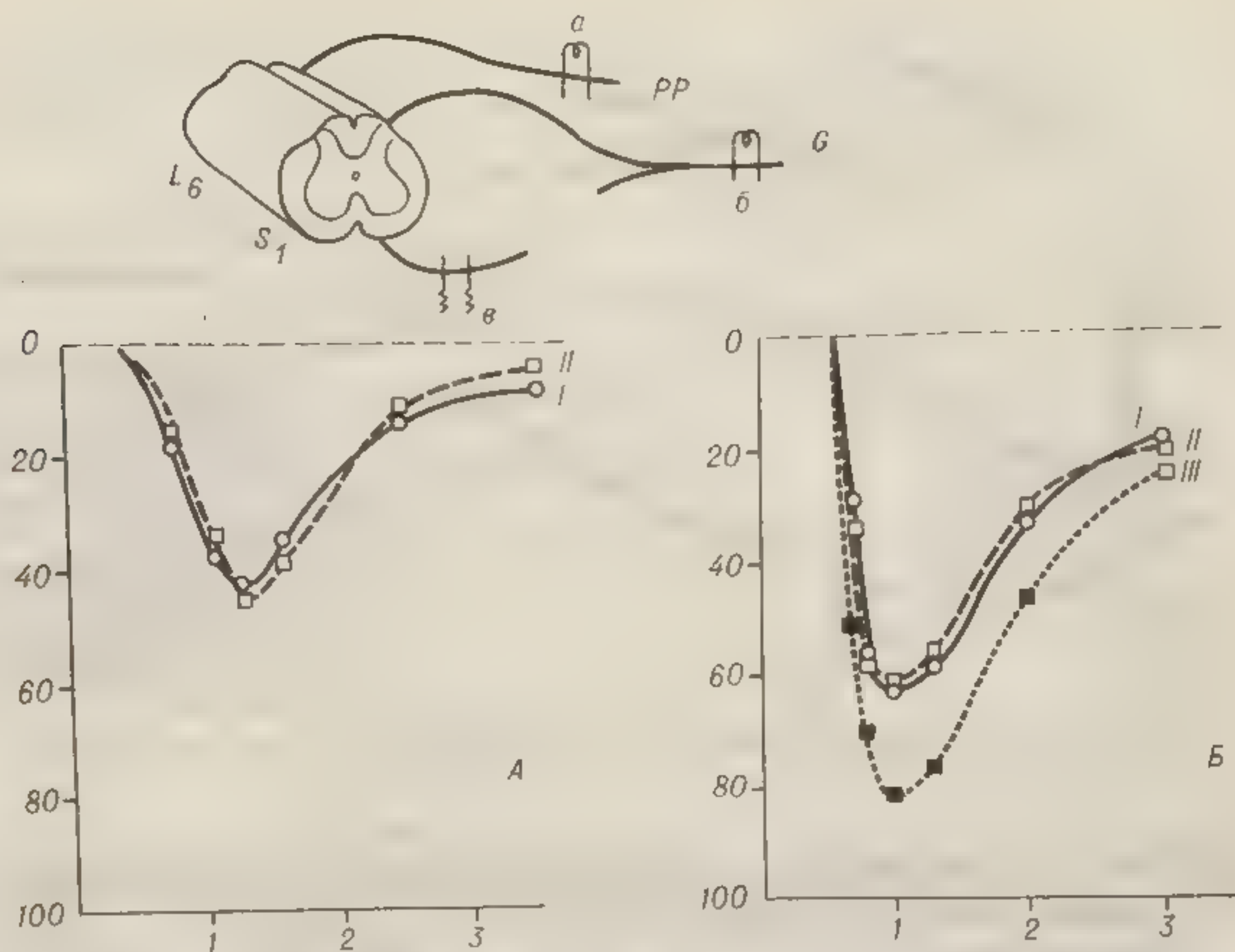


Рис. 46. Влияние морфина и фенедона на прямое торможение (Н. А. Круглов, 1970). На схеме сверху — расположение раздражающих (а, б) и отводящих (в) электродов. Моносинаптический рефлекторный разряд мотонейронов икроножной мышцы, вызываемый тестирующим раздражением нерва этой мышцы (G) и регистрируемый в переднем корешке сегмента S_1 , тормозится предварительным одиночным кондиционирующим залпом в афферентных волокнах от мышц-антагонистов (глубокая ветвь малоберцового нерва, PP). По оси абсцисс — интервал между кондиционирующим и тестирующим стимулами в мсек; по оси ординат — величина торможения (в %). А — торможение до (I) и после (II) введения 5 мг/кг морфина; Б — торможение в другом опыте до (I) и после введения фенедона сначала в дозе 1 мг/кг (II), затем дополнительно в дозе 1.5 мг/кг (III).

Усиление прямого торможения флексорных и экстензорных рефлексов при действии наркотических анальгетиков в больших дозах Н. А. Круглов объясняет усилением возбуждающего влияния окончаний афферентных волокон группы Ia.

Возвратное торможение мотонейронов под влиянием анальгетических веществ ослабляется (рис. 47), что, по мнению Н. А. Круглова, зависит от блокирования синапсов между возвратными коллатеральными моторных аксонов и клетками Реншоу. По наблюдениям Н. А. Круглова, наркотические анальгетики ослабляют полисинаптическое торможение мотонейронов, что связано с их угнетающим действием на вставочные нейроны (рис. 48). В доказательство этого заключения Н. А. Круглов приводит следующие аргументы: во-первых, имеется корреляция между силой блокирующего действия анальгетиков и числом вставочных нейронов тормозного пути; во-вторых, анальгетики снижают лабильность интернейронов и подавляют последовательные разряды полисинаптических путей, зависящие от активности этих нейронов.

Сходные данные о влиянии морфина на процессы постсинаптического торможения были получены Curtis и Duggan (1969a). Эти авторы, так же как Н. А. Круглов, наблюдали при действии морфина ослабление воз-

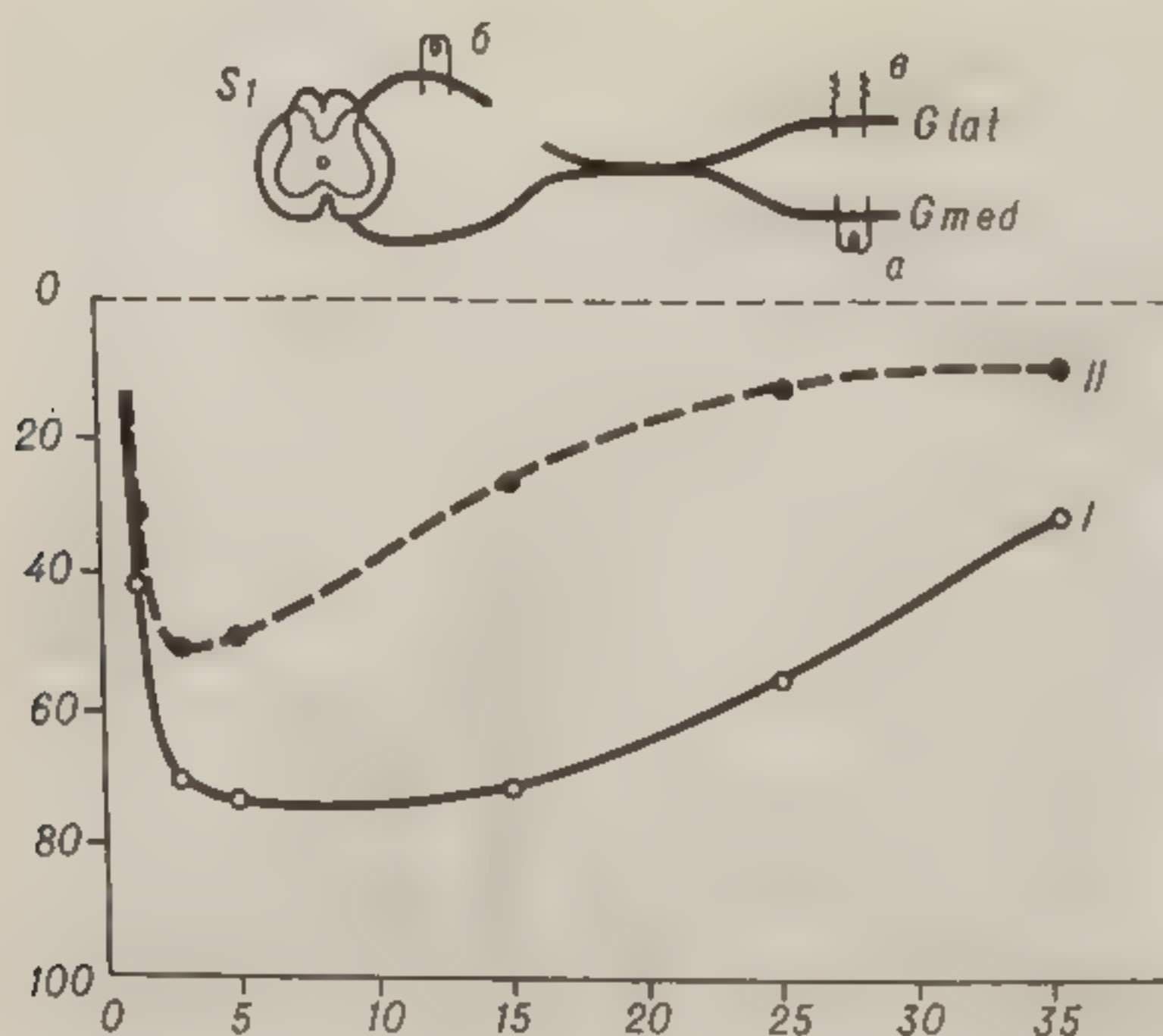


Рис. 47. Влияние морфина на возвратное торможение (Н. А. Круглов, 1970).

На схеме — расположение раздражающих (а, б) и отводящих (в) электродов. Моно-синаптический рефлекторный разряд мотонейронов икроножной мышцы, регистрируемый в медиальной ветви нерва этой мышцы (*G. med.*) и вызываемый тестирующим раздражением S_1 заднего корешка, тормозится предварительным одиночным кондиционирующим залпом в латеральной ветви икроножного нерва (*G. lat.*) до (I) и после (II) введения морфина в дозе 10 мг/кг. По осям те же показатели, что на рис. 46.

вратного торможения и усиление прямого торможения (при введении морфина в больших дозах).

Как показал Н. А. Круглов, наркотические анальгетики оказывают угнетающее влияние на пресинаптическое торможение рефлексов спинного мозга (рис. 49).

Угнетение пресинаптического торможения под влиянием анальгетиков проявляется также в виде снижения прямой возбудимости терминалей первичных мышечных афферентных волокон группы Ia и афферентов флексорного рефлекса, депрессии заднекорешковых потенциалов и заднекорешковых рефлекторных разрядов (рис. 50), распространяющихся антидромно по тем же афферентным волокнам, и ослабления деполяризующего эффекта пресинаптического залпа на афферентные терминали.

Ослабление анальгетиками полисинаптического, возвратного и пресинаптического торможения сопровождается усилением рефлекторных реакций, что наблюдается у человека при развитии физической зависимости и абстиненции.

Интересно, что по данным Н. А. Круглова, антагонист наркотических анальгетиков — налорфин не предупреждает и не устраняет вызываемое

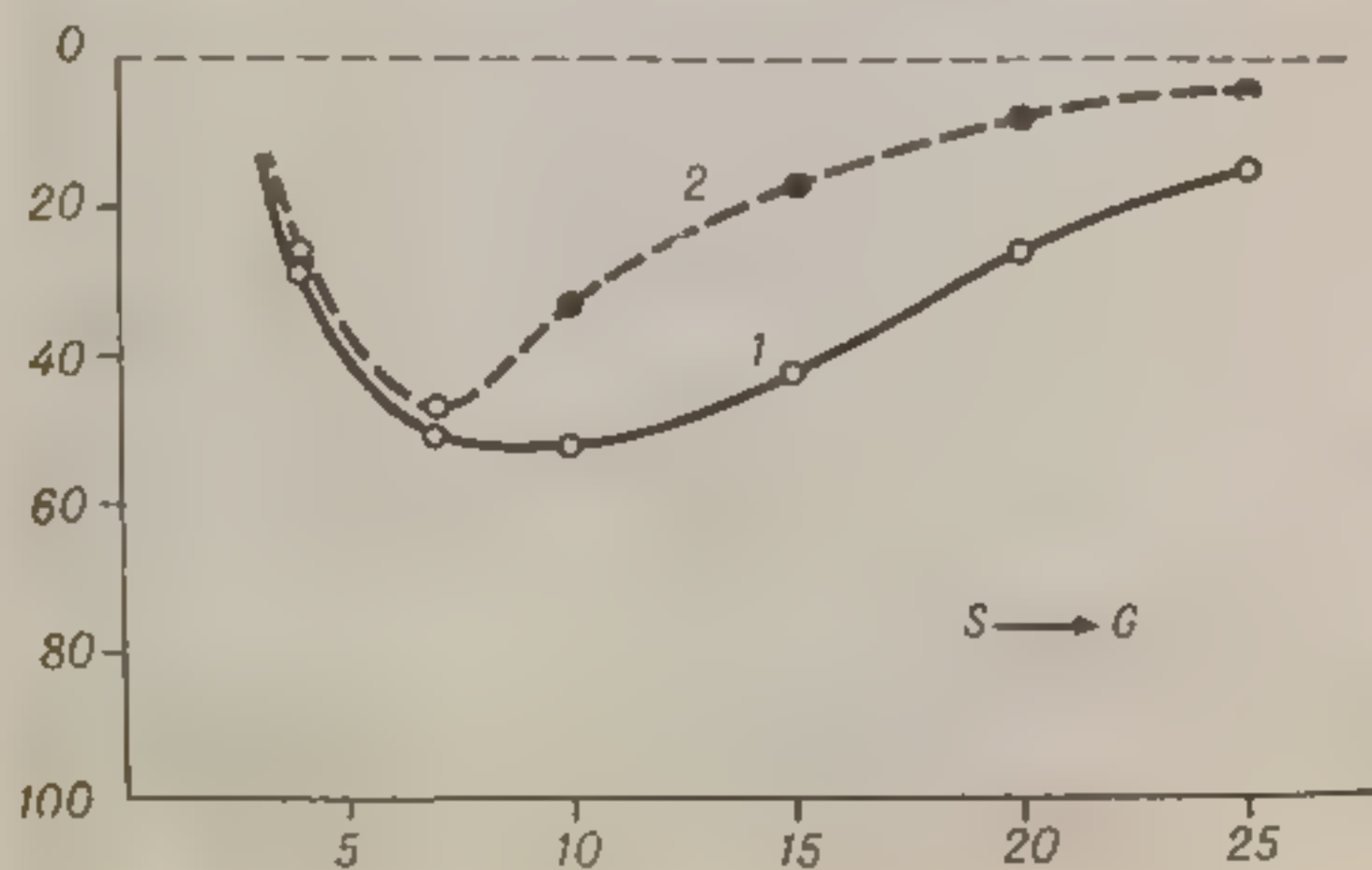


Рис. 48. Влияние фенедона на полисинаптическое торможение мотонейронов икроножной мышцы (*G*) при раздражении п. suralis (*S*) (Н. А. Круглов, 1970).

По осям те же показатели, что на рис. 46. Кривые торможения до (I) и после (2) введения фенедона в дозе 0,5 мг/кг.

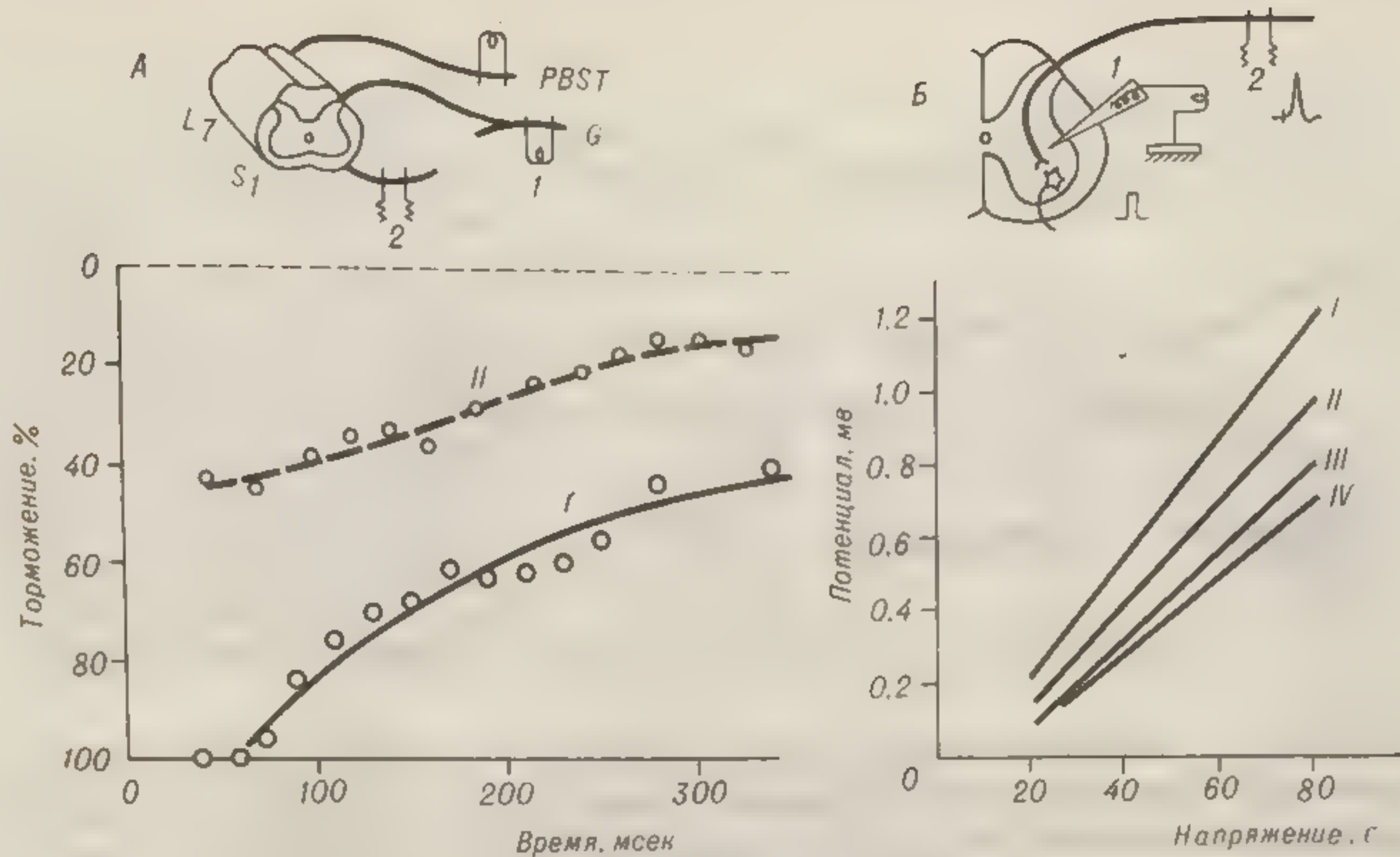


Рис. 49. Влияние морфина на пресинаптическое торможение и возбудимость первичных афферентных волокон (Н. А. Круглов, 1968).

А — кривые пресинаптического торможения до (I) и после (II) внутривенного введения морфина в дозе 5 мг/кг; на оси абсцисс — интервалы между тормозным и пробным раздражением; по оси ординат — степень торможения рефлексов; Б — зависимость амплитуды спайкового потенциала в заднем корешке от величины раздражающего импульса до (I) и после внутривенного введения морфина в дозах 5 мг/кг (II), 15 мг/кг (III) и 30 мг/кг (IV). На схемах показано расположение раздражающих (1) и отводящих (2) электродов; PBST — нерв сгибателей колена; G — икроножный нерв.

ими ослабление возвратного и пресинаптического торможения. Он не оказывает также влияния на другие проявления пресинаптического торможения при действии этих анальгетиков: ослабление заднекорешковых потенциалов и рефлексов, прямой возбудимости терминалей первичных афферентных волокон и деполяризующего действия на них кондиционирующего тормозного раздражения. Однако ослабление полисинаптического торможения, возникающее под влиянием наркотических анальгетиков, налорфин устраняет полностью.

По мнению Н.А. Круглова, некоторые стимулирующие эффекты анальгетиков могут быть обусловлены ослаблением пресинаптического и возвратного торможения.

Имеется достаточно оснований считать, что γ -аминомасляная кислота, являющаяся одним из метаболитов мозговой ткани, принимает участие в осуществлении некоторых тормозных процессов в центральной нервной системе (Eccles et al., 1963). Поскольку γ -аминомасляная кислота мало растворима в воде, для фармакологического изучения более удобным препаратом может служить другой метаболит мозговой ткани — оксibuтират натрия (натриевая соль оксимасляной кислоты), близкий по химическому строению к γ -аминомасляной кислоте.

Влияние оксibuтирата натрия на разные виды центрального торможения в нашей лаборатории изучалось Н. А. Кругловым и Р. И. Квасным

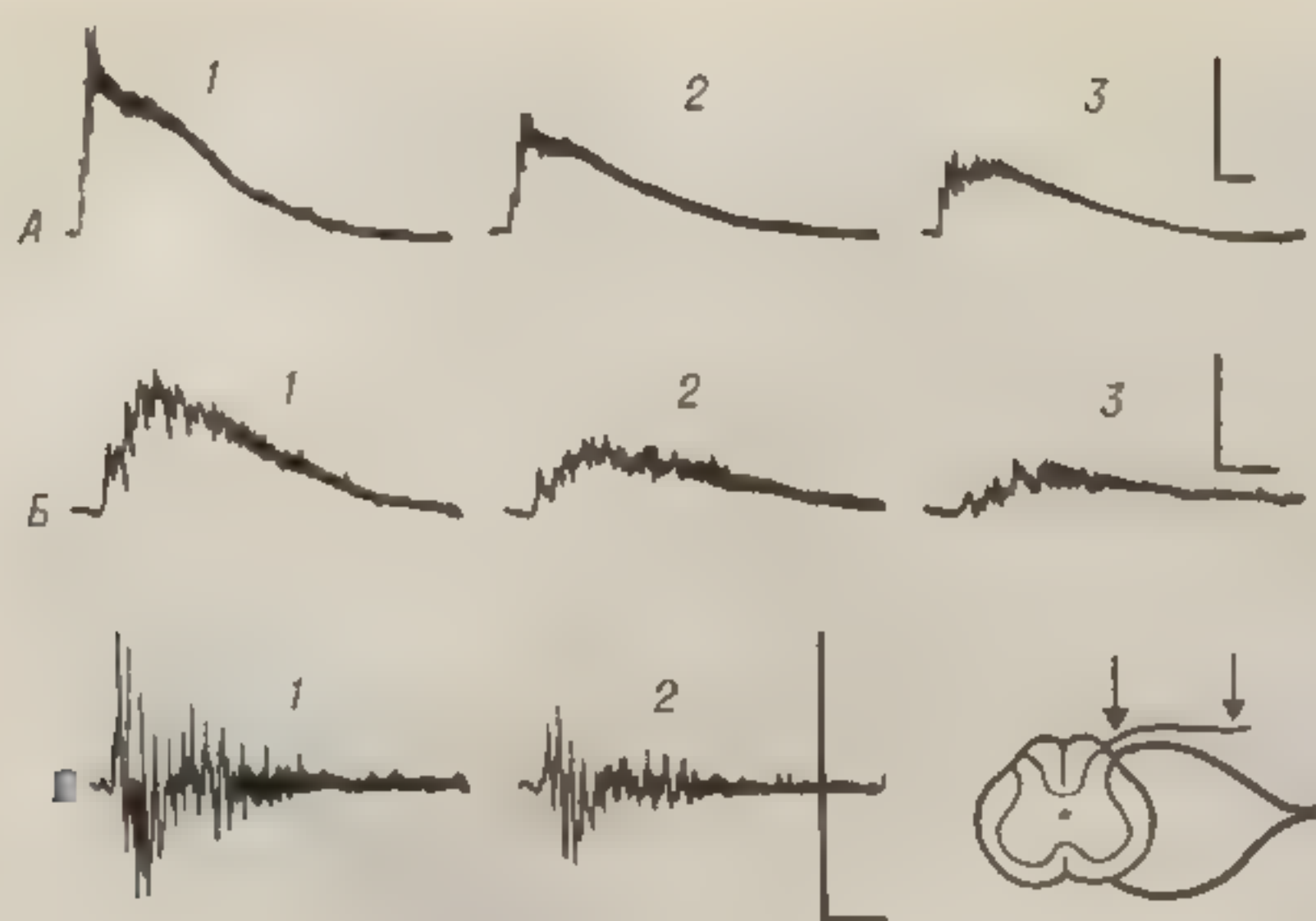


Рис. 50. Влияние морфина на заднекорешковые потенциалы и рефлексы (Н. А. Круглов, 1968).

На схеме — расположение регистрирующих электродов на пучке волокон L_6 заднего корешка, А — заднекорешковый потенциал, вызванный раздражением кожной ветви малоберцового нерва до (1) и после введения морфина в дозах 5 мг/кг (2) и 10 мг/кг (3); В — заднекорешковый потенциал при раздражении ретикулярной формации ствола мозга до (1) и после введения морфина в дозах 5 мг/кг (2) и 10 мг/кг (3); В — заднекорешковый рефлекс до (1) и после введения 5 мг/кг морфина (2). Калибровка — 0,5 мВ, 10 мсек.

(1966, 1967), которые исследовали влияние оксibuтирата натрия на разные виды торможения в спинном мозге кошки. При этом оказалось, что оксibuтират натрия обладает выраженной способностью усиливать пресинаптическое торможение рефлексов (рис. 51). Отмеченное свойство препарата может быть обнаружено как методом моносинаптического тестирования, так и другими методами оценки состояния пресинаптического торможения. Оксibuтират натрия усиливает заднекорешковые рефлексы (рис. 52), ослабляет заднекорешковые потенциалы (см. рис. 52), повышает прямую возбудимость центральных терминалей первичных афферентных волокон разного типа (рис. 53).

По-видимому, усиление пресинаптического торможения оксibuтиратом натрия составляет важный фрагмент механизма его действия на центральную нервную систему.

На постсинаптическое торможение прямого и возвратного типа оксibuтират натрия влияния не оказывает.

В отношении пресинаптического торможения оксibuтират натрия является антагонистом наркотических анальгетиков. Как показал Н. А. Круглов, вызываемое морфином ослабление пресинаптического торможения полностью устраняется оксibuтиратом натрия.

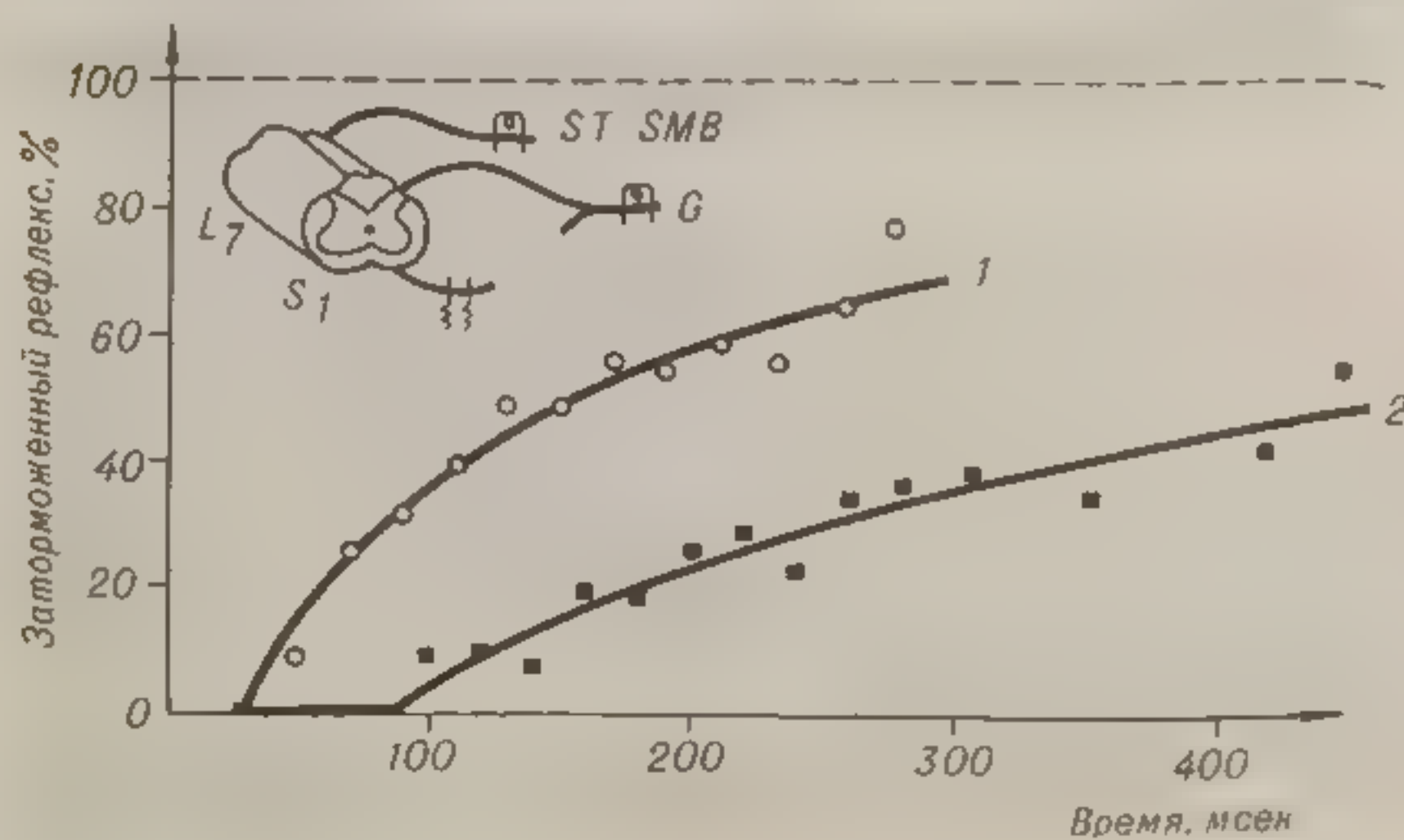


Рис. 51. Влияние оксibuтирата натрия на пресинаптическое торможение (Р. И. Квасной и Н. А. Круглов, 1967).

Моносинаптический тестирующий рефлекс — разряд мотонейронов икроножной мышцы тормозится четырьмя залпами в афферентных волокнах от сгибателей колена (ST SMB). По оси абсцисс — интервал между тормозным и тестирующим раздражением, по оси ординат — величина заторможенного рефлекса в процентах к контрольной до (1) и после (2) введения оксibuтирата натрия в дозе 25 мг/кг. На схеме показано расположение раздражающих и отводящих электродов; G — икроножный нерв.

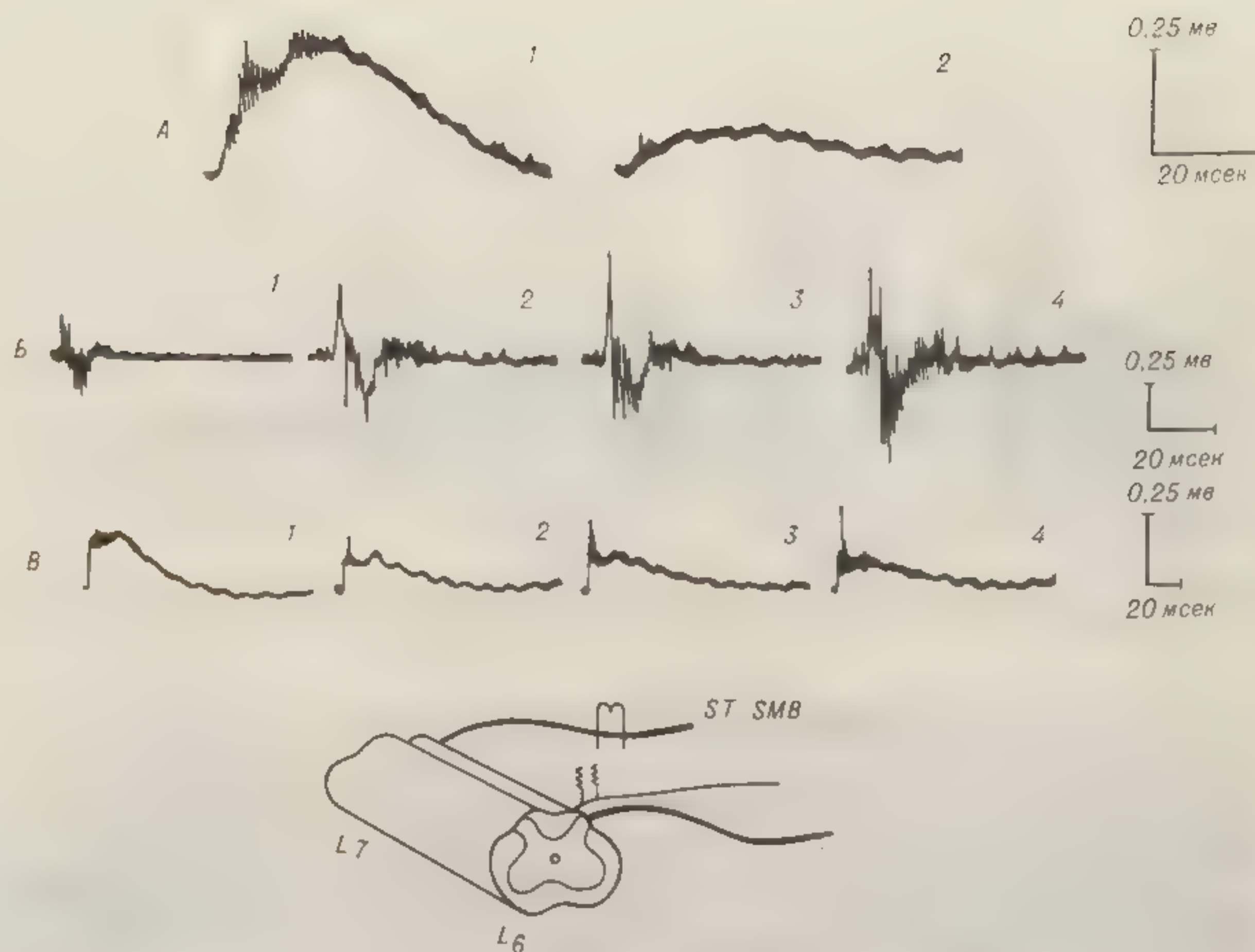


Рис. 52. Заднекорешковые потенциалы (А) и заднекорешковые рефлексy (Б), вызванные в каудальной веточке 6-го заднего поясничного корешка стимуляцией нерва сгибателей колена (ST SMB) (Р. И. Квасной и Н. А. Круглов, 1967).

А — до (1) и после (2) внутривенного введения 25 мг/кг оксibuтирата натрия; Б — до (1) и после (2—4) внутривенного введения соответственно 25, 50 и 150 мг/кг оксibuтирата натрия; В — оба процесса до (1) и после (2—4) внутривенного введения оксibuтирата натрия в дозах соответственно 25, 50 и 75 мг/кг.

А. В. Вальдманом (1953, 1958а,б) изучалось влияние анальгетиков и стимуляторов на процессы торможения, которые возникают в центральной нервной системе при кратковременном и длительном интероцептивных раздражениях. Он исследовал влияние морфина, кодеина, фенадона, пирамидона, стрихнина, коразола на скрытый период флексорного рефлекса задней конечности и двигательной реакции задней конечности в ответ на раздражение коры головного мозга при кратковременном и продолжительном механическом раздражении (растяжении) желудка и мочевого пузыря. Как следовало ожидать, такого рода раздражение внутренних органов сопровождалось увеличением скрытого периода флексорного рефлекса и двигательной реакции при раздражении коры головного мозга в результате усиления тормозных механизмов. Морфин (1,5—2 мг/кг), кодеин (3—5 мг/кг), фенадон (1 мг/кг) полностью, а пирамидон (20 мг/кг) частично предупреждали или устраняли увеличение скрытого периода флексорного рефлекса при раздувании желудка. Коразол (2—5 мг/кг) в отдельных случаях усиливал торможение при интероцептивном раздражении, а стрихнин не влиял на это торможение.

Скрытый период двигательной реакции в ответ на раздражение коры головного мозга при растяжении желудка увеличивался в такой же сте-

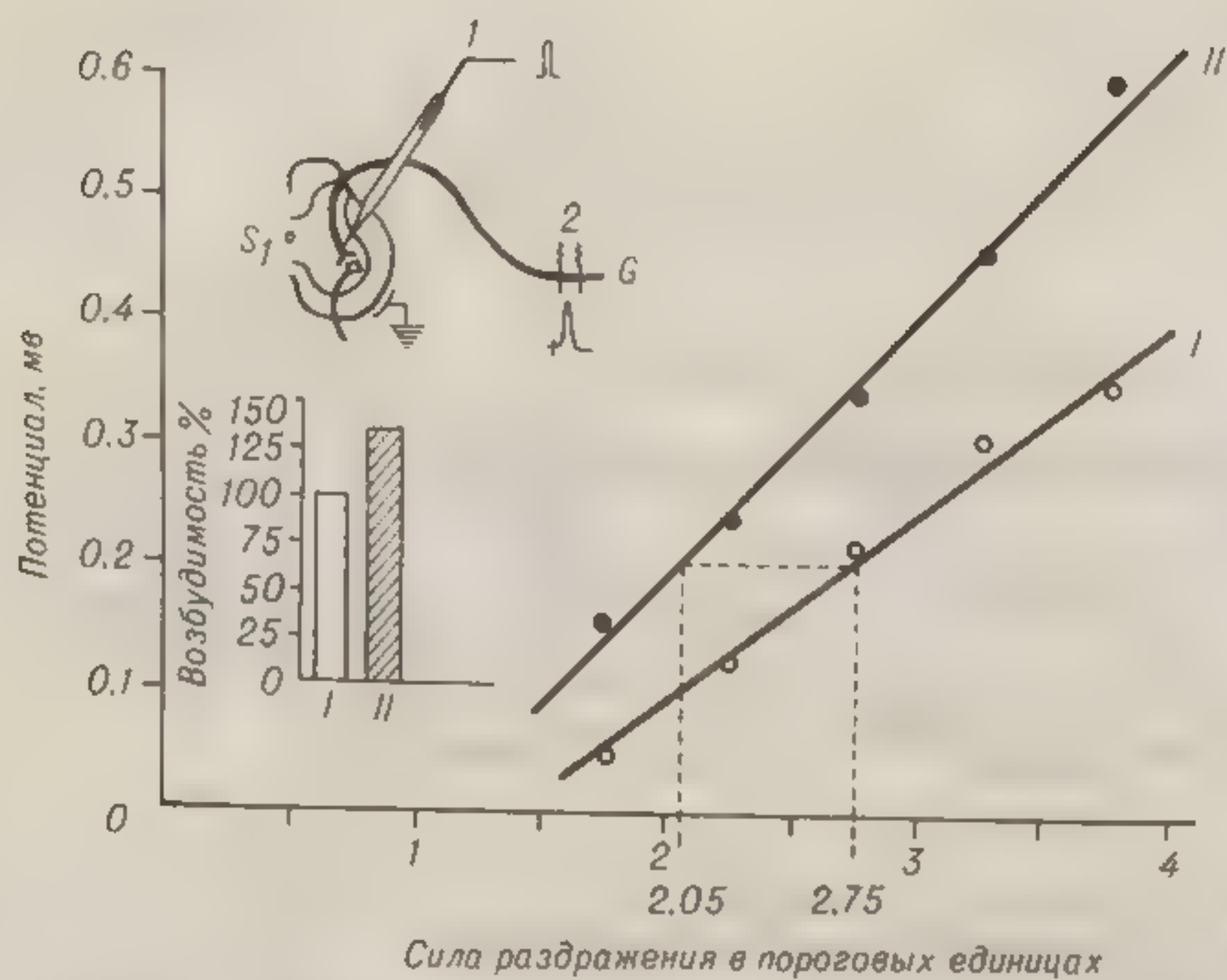


Рис. 53. Влияние оксибутирата натрия на прямую возбудимость терминалей первичных афферентных волокон группы Ia (Н. А. Круглов, 1970).

На схеме — расположение раздражающего электрода (1) ■ переднем роге S_1 сегмента ■ отводящего электрода (2) на нерве икроножной мышцы (G). Графики показывают зависимость амплитуды антидромного спайка в нерве от силы раздражения до (I) и после (II) введения 40 мг/кг оксибутирата натрия. На диаграмме — относительная возбудимость до (I) и после (II) введения оксибутирата натрия.

пени, как и скрытый период флексорного рефлекса. Морфин ■ этих случаях оказался неэффективным. Фенадон устранял торможение флексорного рефлекса, обусловленное растяжением желудка, но одновременно увеличивал скрытый период двигательной реакции при раздражении коры головного мозга. Кодеин не вызывал заметного изменения скрытого периода кортикального двигательного ответа, но препятствовал развитию интероцептивного торможения ■ обоих случаях.

Принципиально такие же данные были получены А. В. Вальдманом в опытах на децеребрированных спинальных животных.

Аналогичные результаты А. В. Вальдман получил ■ опытах с длительным интероцептивным раздражением. Исследовалась способность анальгетиков предупреждать торможение условных рефлексов (двигательно-оборонительных) у белых мышей при асептическом перитоните. Морфин (1—2,5 мг/кг), промедол (0,5—2 мг/кг), кодеин (5—10 мг/кг) и пирамидон полностью устраняли это торможение. Подобное влияние анальгетики оказывали на торможение сгибательного рефлекса у децеребрированных и спинальных кошек при раздувании воспаленного мочевого пузыря. Таким образом, эти анальгетики оказывают одинаковое влияние на отмеченные процессы торможения, возникающие как при кратковременном, так и при длительном интероцептивном раздражении.

Эффективность анальгетиков при центральном торможении на почве ноцицептивных раздражений А. В. Вальдман объясняет затруднением проведения импульсов ■ желатинозной субстанции спинного мозга и ретикулярной формации мозгового ствола вследствие снижения лабильности соответствующих нейронов. В доказательство этих положений он

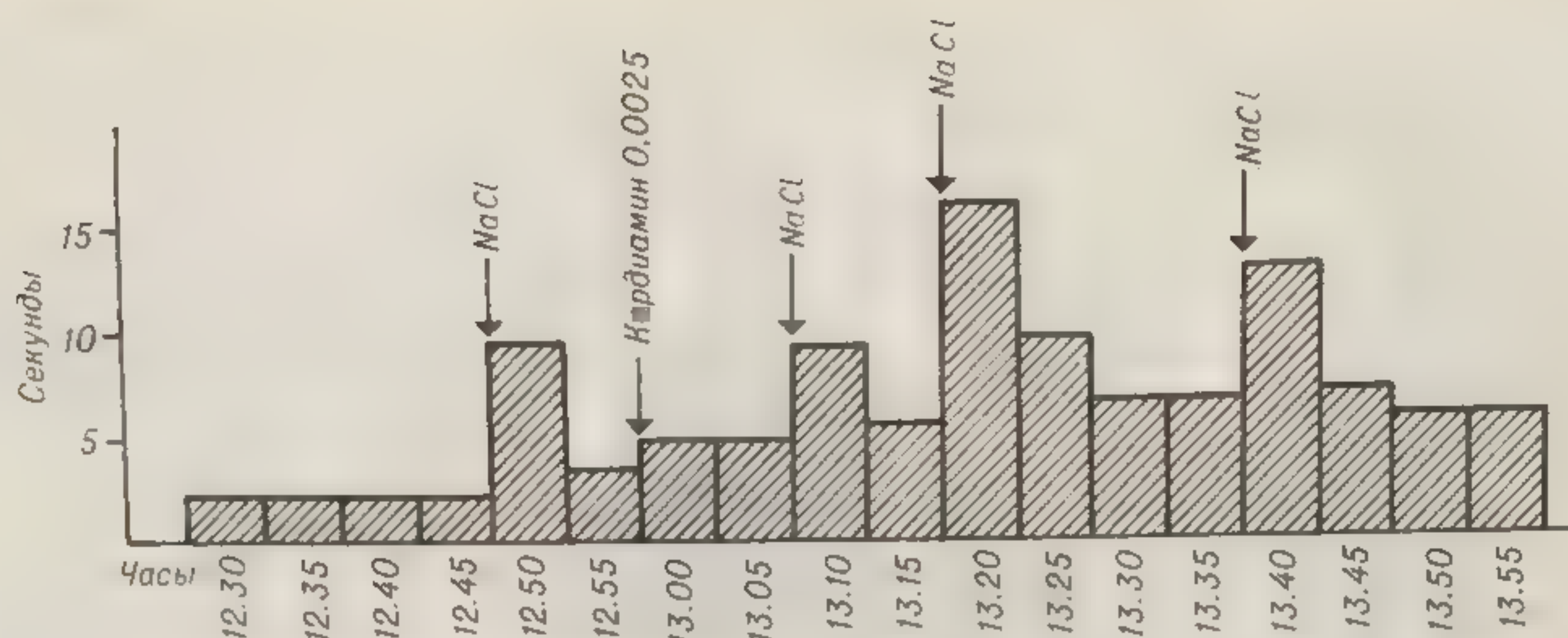


Рис. 54. Неэффективность кордиамина при сеченовском торможении (В. В. Закусов, 1945).

приводит следующие аргументы: во-первых, анальгетики препятствуют развитию центрального торможения при раздражении ретикулярной формации мозгового ствола, во-вторых, анальгетики предупреждают состояние повышенной возбудимости нервных центров (истеризис) при длительном интероцептивном раздражении.

Влияние высших отделов центральной нервной системы на сегментарный аппарат составляет существенную особенность нервной деятельности. Это влияние может быть как стимулирующим, так и тормозным.

Убедительные данные о торможении мотонейронов спинного мозга и развитии ТПСР при раздражении многих надсегментарных образований (гипоталамус, красное ядро, ретикулярная формация продолговатого мозга) были получены А. И. Шаповаловым (1966).

Рядом авторов при раздражении надсегментарных образований было обнаружено пресинаптическое торможение спинальных нейронов (Carpenter et al., 1962a, b; Andersen et al., 1962; П. Г. Костюк и В. Б. Тимченко, 1963).

Интересно отметить, что стимуляторы нервной деятельности (коразол, кордиамин, стрихнин, фенамин) не предотвращают торможение центральной нервной системы при раздражении промежуточного мозга кристаллом хлорида натрия (сеченовское торможение) (рис. 54, 55). В то же время судороги у лягушек, вызываемые стрихнином, кордиамином и коразолом в больших дозах, раздражением промежуточного мозга приостановить невозможно (В. В. Закусов, 1945).

Важные сведения о влиянии фармакологических веществ на надсегментарное торможение приводятся в работах Э. Б. Арушаняна (Э. Б. Арушанян, 1969; Э. Б. Арушанян и Ю. А. Белозерцев, 1964, 1966a, б; Э. Б. Арушанян, А. В. Завьялов, П. В. Мельничук, 1967a, б, 1968; Э. Б. Арушанян и А. И. Шаповалов, 1968; Э. Б. Арушанян и Л. С. Игнатенко, 1969). В частности, в этом аспекте он изучал конвульсанты — стрихнин, коразол и антиконвульсанты — дифенин, триметин. С помощью микроэлектродов он регистрировал электрическую активность отдельных двигательных и промежуточных нейронов спинного моз-

В заключение надо отметить, что процессы торможения имеют такое же значение в регуляции нервной деятельности, как и процессы возбуждения. И. П. Павлов сформулировал это положение особенно ярко: «Нервная деятельность вообще состоит из явлений раздражения и торможения. Это есть как бы две половины одной нервной деятельности»¹. Следует иметь в виду, что усиление нервной деятельности под влиянием фармакологических веществ может зависеть не только от непосредственного возбуждения нейронов в результате облегчения синаптической передачи, но в равной степени от угнетения тормозных процессов. Ярким примером этого являются судороги при отравлении стрихнином, возникающие вследствие устранения постсинаптического торможения мотонейронов спинного мозга в связи с блокадой соответствующих тормозных синапсов.

ЛИТЕРАТУРА

- Анохин П. К. Внутреннее торможение как проблема физиологии. М., 1958.
- Адамович Н. А. Влияние переднего мозга на спинномозговые рефлексы у лягушек. Труды Ин-та мозга им. В. М. Бехтерева, 1947, 18, 102.
- Арушанян Э. Б. Влияние анальгетиков на сеченовское торможение. В кн.: Новые данные по фармакологии ретикулярной формации и синаптической передачи. Л., 1958а, 75.
- Арушанян Э. Б. Влияние морфина и промедола на торможение коленного рефлекса при раздражении мозжечка. В кн.: Новые данные по фармакологии ретикулярной формации и синаптической передачи. Л., 1958б, 80.
- Арушанян Э. Б. Влияние стрихнина и других конвульсантов на процессы центрального торможения (обзор). Фармакол. и токсикол., 1969, 32, 236.
- Арушанян Э. Б., Белозерцев Ю. А. Влияние адреналина и аминазина на торможение спинномозговых рефлексов. Физиол. ж. СССР, 1964, 50, 580.
- Арушанян Э. Б., Белозерцев Ю. А. Влияние дифенина на различные виды торможения коленного рефлекса. Фармакол. и токсикол., 1966а, 29, 13.
- Арушанян Э. Б., Белозерцев Ю. А. Влияние триметина на облегчение и торможение спинномозговых рефлексов при раздражении ретикулярной формации мозгового ствола. Бюлл. exper. биол., 1966б, 2, 54.
- Арушанян Э. Б., Завьялов А. В., Мельничук П. В. Влияние дифенина на спонтанную ритмику промежуточных нейронов спинного мозга и их ответы на афферентное и надсегментарное раздражение. Бюлл. exper. биол., 1967а, 10, 39.
- Арушанян Э. Б., Завьялов А. В., Мельничук П. В. Влияние триметина на фоновую активность одиночных нейронов спинного мозга и их ответы на афферентную и надсегментарную стимуляцию. Фармакол. и токсикол., 1967б, 30, 24.
- Арушанян Э. Б., Завьялов А. В., Мельничук П. В. Влияние коразола на активность промежуточных нейронов спинного мозга. Бюлл. exper. биол., 1968, 10, 49.
- Арушанян Э. Б., Шаповалов А. И. Влияние коразола, дифенина и триметина на супраспинальные ответы одиночных люмбальных мотонейронов. Бюлл. exper. биол., 1968, 7, 74.
- Арушанян Э. Б., Игнатенко Л. С. Влияние дифенина и триметина на пирамидное торможение спинального рефлекса. Фармакол. и токсикол., 1969, 32, 26.
- (Бубнов Н. А., Гейденгайн К.) *Bubnov N., Heidenhain K. Über Erregungs und Hemmungsvorgänge innerhalb der motorischen Hirncentren. Pflüg. Arch.*, 1881, 26, 137.
- Вальдман А. В. Влияние анальгетиков и аналептиков на торможение спинномозгового рефлекса при интероцептивном раздражении. Фармакол. и токсикол., 1953, 16, 6, 6.

¹ И. П. Павлов. Основные правила работы больших полушарий. Доклад в Обществе русских врачей в Санкт-Петербурге. Полное собрание трудов, 1949, т. 3, стр. 129.

- Вальдман А. В. Влияние анальгетиков на нисходящую тормозную систему ретикулярной формации мозгового ствола. В кн.: Новые данные по фармакологии ретикулярной формации и синаптической передачи. Л., 1958а, 64.
- Вальдман А. В. Влияние анальгетиков на интероцептивное торможение сгибательного рефлекса и кортикального двигательного ответа. В кн.: Новые данные по фармакологии ретикулярной формации и синаптической передачи. Л., 1958б, 120.
- Введенский Н. Е. Возбуждение, торможение и наркоз (1901). Полн. собр. соч., 1953, 4, 9.
- Закусов В. В. Влияние некоторых аналептиков на сеченовское торможение. Фармакол. и токсикол., 1945, 8, 5, 3.
- Зимкин Н. В., Медведев В. И. О регуляции головным мозгом функционального состояния спинного мозга. Физиол. ж. СССР, 1947, 33, 129.
- Зимкин Н. В. О регуляции головным мозгом функционального состояния спинного мозга. Физиол. ж. СССР, 1947, 33, 147.
- Кабанов А. Н. К вопросу о механизме центральных влияний на моторный нейрон. Докл. VII Всесоюз. съезда физиол., биохим. и фармакол., 1947, 155.
- Квасной Р. И., Круглов Н. А. Влияние оксibuтирата натрия на процессы центрального торможения. Фармакол. токсикол., 1967, 30, 539.
- Костюк П. Г., Тимченко В. Б. Особенности длительной деполяризации центральных разветвлений афферентных волокон в спинном мозге лягушки. Физиол. ж. СССР, 1963, 49, 1369.
- Круглов Н. А. Влияние некоторых анальгетических и наркотических веществ на реципрокное торможение. Фармакол. и токсикол., 1959, 22, 488.
- Круглов Н. А. Влияние анальгетиков группы морфина на процессы центрального торможения. В кн.: Современные проблемы фармакологии. М., 1963, с. 65.
- Круглов Н. А. Влияние морфина на пресинаптическое торможение. Фармакол. и токсикол., 1968, 31, 395.
- Круглов Н. А. Влияние наркотических анальгетиков на процессы центрального торможения. Дисс. докт. М., 1970.
- Круглов Н. А., Квасной Р. И. Влияние натриевой соли гамма-оксимасляной кислоты на торможение коленного рефлекса. Бюлл. exper. биол., 1966, 1, 56.
- Павлов И. П. Лекции о работе больших полушарий головного мозга. М.—Л., 1927.
- Черкес В. А. Торможение спинномозгового рефлекса при раздражении различных отделов головного мозга тепловых. Физиол. ж. СССР, 1952, 38, 33.
- Черкес В. А. Изменение двигательного рефлекса при раздражении полосатого тела. Вопр. физиол., 1954, 7, 38.
- Шаповалов А. И. Влияние стимуляторов на электрическую активность одиночных нейронов спинного мозга. Бюлл. exper. биол., 1962, 54, 10, 70.
- Шаповалов А. И. Влияние стрихнина на активность двигательных и вставочных нейронов спинного мозга при раздражении передней доли мозжечка. Бюлл. exper. биол., 1963, 56, 12, 3.
- Шаповалов А. И., 1966. См. литературу в главе I.
- Шаповалов А. И., Арушанян Э. Б. Влияние стимуляции мозжечка на активность двигательных и промежуточных нейронов спинного мозга при внутриклеточном введении. Бюлл. exper. биол., 1963, 56, 11, 3.
- Шаповалов А. И., Арушанян Э. Б. Влияние стимуляции мозгового ствола и моторной коры на активность спинальных нейронов. Физиол. ж. СССР, 1965, 51, 670.
- Экклс Дж. Физиология нервных клеток. М., 1959.
- Экклс Дж., 1966. См. литературу к главе I.
- Экклс Дж. Тормозные пути центральной нервной системы. М., 1971.
- Andersen P., Eccles J. C., Sears T. A. Presynaptic inhibitory action of cerebral cortex on the spinal cord. Nature, 1962, 194, 740.
- Bach L. M. N. Effect of bulbar facilitation and inhibition on peripheral reflex inhibition. J. Neurophysiol., 1950, 13, 259.
- Bradley K., Easton D. M., Eccles J. C. An investigation of primary or direct inhibition. J. Physiol., 1953, 122, 474.
- Brock L. G., Coombs J. S., Eccles J. C. The revording of potentials from motoneurons with an intracellular electrode. J. Physiol., 1952, 117, 431.

- Brooks C. McC., Eccles J. C. An electrical hypothesis of central inhibition. *Nature*, 1947, 159, 760.
- Brooks V. B., Kameda K., Nagel R. Recurrent inhibition in the cat's cerebral cortex. In: Structure and functions of inhibitory neuronal mechanisms. New York — London, 1968, 327.
- Carpenter D., Lundberg A., Norsell U. Effect from the pyramidal tract on primary afferents and on spinal reflex action to primary afferents. *Experientia*, 1962a, 18, 337.
- Carpenter D., Engberg J., Lundberg A. Presynaptic inhibition in the lumbar cord evoked from the brain stem. *Experientia*, 1962b, 18, 450.
- Chambers W. W., Sprague J. M. Differential effects of cerebellar anterior lobe cortex and fastigial nuclei on postural tonus in the cat. *Science*, 1951, 114, 324.
- Coombs J. S., Eccles J. C., Fatt P. The inhibitory suppression of reflex discharges from motoneurons. *J. Physiol.*, 1955, 130, 396.
- Curtis D. R. Pharmacological investigations upon the inhibition of spinal motoneurons. *J. Physiol.*, 1959, 145, 175.
- Curtis D. R. The depression of spinal inhibition by electrophoretically administered strychnine. *Int. J. Neuropharmacol.*, 1962, 1, 239.
- Curtis D. R. The pharmacology of central and peripheral inhibition. *Pharmacol. Rev.*, 1963, 15, 333.
- Curtis D. R. Pharmacology and neurochemistry of mammalian central inhibitory processes. In: Structure and functions of inhibitory neuronal mechanisms. New York, London, 1968, 429.
- Curtis D. R. The pharmacology of spinal postsynaptic inhibition. In: Progress in brain research. Amsterdam, 1969, 31, 186.
- Curtis D. R., Hosli L., Johnston G. A. R. Inhibition of spinal neurones by glycine. *Nature*, 1967, 215, 1502.
- Curtis D. R., Hosli L., Johnston G. A. R., Johnston I. H. The hyperpolarization of spinal motoneurons by glycine and related amino acids. *Exp. Brain Res.*, 1968a, 5, 235.
- Curtis D. R., Hosli L., Johnston G. A. R. A pharmacological study of the depression of spinal neurones by glycine and related amino acids. *Exp. Brain Res.*, 1968b, 6, 1.
- Curtis D. R., Duggan A. W. The depression of spinal inhibition by morphine. *Agents and Actions*, 1969a, 1, 14.
- Curtis D. R., Duggan A. W. On the existence of Renshaw cells. *Brain Research*, 1969b, 15, 597.
- Curtis D. R., Watkins J. C. The pharmacology of amino acids related to gamma-aminobutyric acid. *Pharmacol. Rev.*, 1965, 17, 347.
- Dusser de Barenne J. G., McCulloch W. S. Sensorimotor cortex, nucleus caudatus and thalamus. *J. Neurophysiol.*, 1938, 1, 364.
- Dusser de Barenne J. G., McCulloch W. S. Suppression of motor response upon stimulation of area 4 S of the cerebral cortex. *Am. J. Physiol.*, 1939, 125, p. 482.
- Dusser de Barenne J. G., McCulloch W. S. Suppression of motor response obtained from area 4 by stimulation of area 4S. *J. Neurophysiol.*, 1941, 4, 311.
- Eccles J. C. The neurophysiological basis of mind. Oxford, 1956.
- Eccles J. C. Presynaptic and postsynaptic inhibitory action in the spinal cord. In: Brain mechanisms. Amsterdam, 1963.
- Eccles J. C. Pharmacology of central inhibitory synapses. *Brit. Med. Bull.*, 1965, 21, 19.
- Eccles J. C., Fatt P., Koketsu K. Cholinergic and inhibitory synapses in a pathway from motoraxon collaterals to motoneurons. *J. Physiol.*, 1954, 126, 524.
- Eccles J. C., Fatt P., Landgren S., Winsbury G. J. Spinal cord potentials generated by volleys in the large muscle afferent fibres. *J. Physiol.*, 1954, 125, 590.
- Eccles J. C., Kostyuk P. G., Schmidt R. F. Central pathways responsible for depolarization of primary afferent fibres. *J. Physiol.*, 1962, 161, 237.
- Eccles J. C., Schmidt R. F., Willis W. D. Pharmacological studies on presynaptic inhibition. *J. Physiol.*, 1963, 168, 500.
- Frank K., Fuortes M. G. F. Presynaptic and postsynaptic inhibition of monosynaptic reflexes. *Fed. Proc.*, 1957, 16, 39.
- Freeman J., Krasno L. Inhibitory functions of the corpus striatum. *Arch. Neurol. a. Psychiatr.*, 1940, 44, 323.

- Garol H. W., Bucy P. Suppression of motor response in man. Arch. Neurol. a. Psychiatr., 1944, 51, 528.
- Gasser H. S. The control of excitation in the nervous system. Harvey, Lect., 1937, 32, 169.
- Gellhorn E., Nakao H., Redgate E. S. The influence of lesions in the anterior and posterior hypothalamus on tonic and phasic autonomic reactions. J. Physiol., 1956, 131, 402.
- Granit R., Kaada B. R. Influence of stimulation of central nervous structures on muscle spindles in cat. Acta Physiol. scand., 1952, 27, 130.
- Grastyán E., Lissak K., Haszons T., Molnar L. Some functional properties of hypothalamic inhibition. Acta Physiol. Hung., 1953, 4, 241.
- Grastyán E., Lissak K., Kekesi F. Facilitation and inhibition of conditioned alimentary and sefensial reflexes by stimulation of the hypothalamus and reticular formation. Acta Physiol. Hung., 1956, 9, 133.
- Hines M. The anterior border of the monkey's motor cortex (*Macaca mullata*) and the production of spasticity. Am. J. Physiol., 1936, 116, 76.
- Hines M. The motor cortex. Bull. Johns Hopk. Hosp., 1937, 60, 313.
- Kuffler S., Edwards Ch. Mechanism of gamma aminobutyric acid (GABA) action and its relation to synaptic inhibition. J. Neurophysiol., 1958, 21, 589.
- Kruglov N. A. Effect of the morphine-group analgesics on the central inhibitory mechanisms. Int. J. Neuropharmacol., 1964, 3, 197.
- Kellerth J. O., Szumski A. J. Effects of picrotoxin on stretch activated post-synaptic inhibition in spinal motoneurons. Acta physiol. scand., 1966, 66, 146.
- Lloyd D. P. C. A direct central inhibitory action of dromically conducted impulses. J. Neurophysiol., 1941, 4, 184.
- Lindsley D. B., Bowen J. W., Magoun H. W. Effect upon the EEG of acute injury to the brain stem activating mechanism. EEG Clin. Neurophysiol., 1949, 1, 475.
- Magoun H. W. Bulbar inhibition and facilitation of motor activity. Science, 1944, 100, 549.
- Magoun H. W., Rhines R. An inhibitions mechanism in the bulbar reticular formation. J. Neurophysiol., 1946, 89, 165.
- Mettler F. A., Ades H. W., Lipman E., Culler E. A. The extrapyramidal system: an experimental demonstration of functions. Arch. Neurol. a. Psychiatr., 1939, 41, 984.
- Morison R., Rioch D. The influence of the forebrain on an autonomic reflex. Am. J. Physiol., 1941, 131, 732.
- Morphy J., Gellhorn E. The influence of hypothalamic stimulation of cortically induced movements and on action potentials of the cortex. J. Neurophysiol., 1945, 8, 341.
- Nims L., Nulsen F. Interaction of cerebral cortex and cerebellum. Fed. Proc., 1947, 6, 170.
- Nulsen F. E., Black S. P. W., Drake C. A. Inhibition and facilitation of motor activity by the anterior cerebellum. Fed. Proc., 1948, 7, 86.
- Ochs S. The origin of inhibition from the motor cortex. Am. J. Physiol., 1955, 182, 411.
- Peacock S. M. Studies on subcortical motor activity. I. Motor activity and inhibition from identical anatomical points. J. Neurophysiol., 1954, 17, 144.
- Peacock S. M., Hodes R. Influence of forebrain on somatomotor activity. J. Comp. Neurol., 1951, 94, 409.
- Renshaw B. Influence of discharge of motoneurons upon excitation of neighbouring motoneurons. J. Neurophysiol., 1941, 4, 167.
- Renshaw B. Observation on interaction of nerve impulse in the gray matter and on the nature of central inhibition. Am. J. Physiol., 1946, 146, 443.
- Rhines R., Magoun H. W., Windle W. The bulbar inhibitory mechanisms in concussion. Am. J. Physiol., 1946, 146, 344.
- Rioch D. McK., Rosenblueth A. Inhibition from the cerebral cortex. Am. J. Physiol., 1935, 113, 663.
- Schmidt R. F. Pharmacological studies on the primary afferent depolarization of the toad spinal cord. Pflüg. Arch. ges. Physiol., 1963, 277, 325.
- Sherrington C. S. Decerebrate rigidity and reflex coordination of movements. J. Physiol., 1898, 22, 319.

- Snider R. S.* Interrelations of cerebellum and brain stem. Res. Publ. Ass. Nerv. Ment. Dis., 1952, 30, 267.
- Snider R. S., Magoun H. W., McCulloch W. S.* A suppressor cerebellobulbo-reticular pathway from anterior lobe and paramedian lobules. Fed. Proc., 1947, 6, 207.
- Snider R. S., McCulloch W. S., Magoun H. W.* A cerebello-bulboreticular-pathway of suppression. J. Neurophysiol., 1949, 12, 325.
- Sprague J. M., Schreiner L. H., Lindsley D. B., Magoun H. W.* Reticulospinal influence on stretch reflexes. J. Neurophysiol., 1948, 11, 501.
- Tower S. S.* Extrapyramidal action from the cat's cerebral cortex: motor and inhibitory. J. Physiol., 1936, 59, 408.
- Wall P. D.* Excitability changes in afferent fibre terminations and thier relation to slow potentials. J. Physiol., 1958, 142, 1.
- Weber E. F., Weber E. H.* Experimenta, quibus probatur vagos rotatione machinal galvanomagneticae irritatos, mortum cordis retardare et adeo intercipere. Ann. Univ. Med., 1845, 116, fasc. 347 (ser. 3, 20), 227.
- Wilson V. J., Talbot W. H.* Integration at an inhibitory interneurone: inhibition of Renshaw cells. Nature, 1963, 200, 1325.

ЦЕНТРАЛЬНЫЙ АДРЕНЕРГИЧЕСКИЙ КОМПОНЕНТ В МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

Влияние определенных групп фармакологических веществ на адренергическую передачу возбуждения в периферических синапсах можно считать доказанным. После известных исследований Elliot (1905), указавшего на сходство эффектов при раздражении симпатических нервов и при действии адреналина, а также классических работ Loewi (1921), доказавших выделение адреналина из окончаний симпатических нервов при раздражении соответствующих волокон, стало очевидным, что передача возбуждения с симпатических нервов на эффекторные органы осуществляется при участии адреналина и норадреналина. После этого многими авторами было установлено, что действие ряда фармакологических веществ реализуется посредством указанного адренергического механизма. При этом установлено, что имеется несколько принципов воздействия фармакологических веществ на адренергическую передачу возбуждения в периферических синапсах:

а) ускорение выделения и истощение запаса катехоламинов в окончаниях симпатических нервов, т. е. симпатолитический эффект; его вызывают, например, резерпин, октадин;

б) блокада адренергических рецепторов, т. е. аденолитический эффект, возникающий, например, при действии фентоламина, пропранолола;

в) вмешательство в метаболизм катехоламинов; таким свойством обладают, например, α -метилдиоксифенилаланин (α -метилдофа), α -метилтирозин (α -MT), дисульфамид, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) и катехол-о-метилтрансферазы (КОМТ);

г) влияние на обратное поступление катехоламинов в терминали из синаптической щели, что происходит, например, под влиянием кокаина.

За последнее десятилетие широкое распространение получили представления об участии центральных адренергических структур в механизме действия многих нейрорегуляторных веществ, антидепрессантов, анальгетиков и стимуляторов нервной деятельности. Одним из поводов к этому явились данные Vogt (1954, 1963) о наличии норадреналина в различных структурах головного мозга. В наибольшем количестве норадреналин находится в гипоталамусе, в меньшем количестве — в ретикулярной формации среднего мозга и совсем малом количестве — в коре головного мозга. Центральные моноаминергические нейроны были описаны Hillarp с соавторами (1966), Haggendal и Lindqvist (1963, 1964), Carlsson (1966a,b) установили, что норадреналин находится в мозговой ткани в двух формах: одна из них, большая, содержит стабиль-

ный, функционально инертный норадреналин, а другая, меньшая, — лабильный, функционально активный норадреналин.

Кроме норадреналина, в мозговой ткани содержатся и другие моноамины. В том числе адреналин, дофамин, 5-окситриптамиин, а также их предшественники диоксифенилаланин (ДОФА) и 5-окситриптофан.

Физиологическое значение моноаминов в деятельности центральной нервной системы окончательно еще не выяснено. Существует предположение, что они являются медиаторами в некоторых центральных синапсах (Carlsson, 1959, 1966b; Carlsson et al., 1962, 1964; Euler, 1966).

Можно привести много косвенных доказательств медиаторной роли моноаминов в некоторых синапсах центральной нервной системы. Наиболее убедительными из них являются следующие: 1) присутствие моноаминов в терминалях многих центральных нейронов; 2) наличие в мозговой ткани ферментов — тирозин-гидроксилазы, ДОФА-декарбоксилазы, дофамин- β -оксидазы, моноаминоксидазы и др., регулирующих метаболизм моноаминов; 3) фармакологические вещества, оказывающие определенное влияние на содержание катехоламинов в периферических окончаниях симпатических нервов (резерпин, ингибиторы МАО, α -метилтирозин, α -метилдофа), вызывают аналогичные изменения в адренергических структурах мозговой ткани.

Есть основание считать, что в ретикулярной формации мозгового ствола имеются адренергические синапсы (Bonvallet et al., 1956). Dell и соавторы (1954), Делл (1962) обнаружили, что адреналин оказывает стимулирующее влияние на ростральный отдел ретикулярной формации и что адреналиновая гипертензия вызывает рефлекторно с механорецепторов каротидного синуса и дуги аорты торможение каудального отдела ретикулярной формации. Позднее эти же авторы в опытах на кошках с перерезкой стволовой части головного мозга на разных уровнях установили, что адреналин (4—8 мкг/кг внутривенно) после преамиллярной перерезки вызывает облегчение спинальных моносинаптических рефлексов и спонтанной активности мотонейронов, при этом облегчение полисинаптических рефлексов проявляется слабее. После перерезки мозгового ствола позади моста адреналин в тех же дозах вызывает торможение моно- и полисинаптических спинальных рефлексов и спонтанной активности мотонейронов. Облегчающий эффект авторы приписывают прямому действию адреналина на промежуточные нейроны ростральной активирующей части ретикулярной формации мозгового ствола, а тормозящие влияния они относят за счет повышения активности каудальной тормозной части вследствие возбуждения механорецепторов каротидного синуса и дуги аорты при повышении артериального давления.

Bradley и Mollica (1958) наблюдали усиление электрических разрядов нейронов ретикулярной формации под влиянием адреналина. Этот эффект не зависит от повышения артериального давления, так как он может быть получен и при интракаротидном введении адреналина.

Наличие в коре головного мозга нейронов, чувствительных к норадреналину, было подтверждено в работе Johnson с соавторами (1969).

По данным Hornykiewicz (1966), дофамин, находящийся в головном мозге, является не только прекурсором норадреналина, но принимает

непосредственное участие в регуляции деятельности экстрапирамидных центров, особенно substantia nigra, striatum, globus pallidus. Между содержанием допамина в указанных структурах и их функцией имеется корреляция. Допамин может оказывать и возбуждающее, и тормозящее влияние на деятельность экстрапирамидных центров.

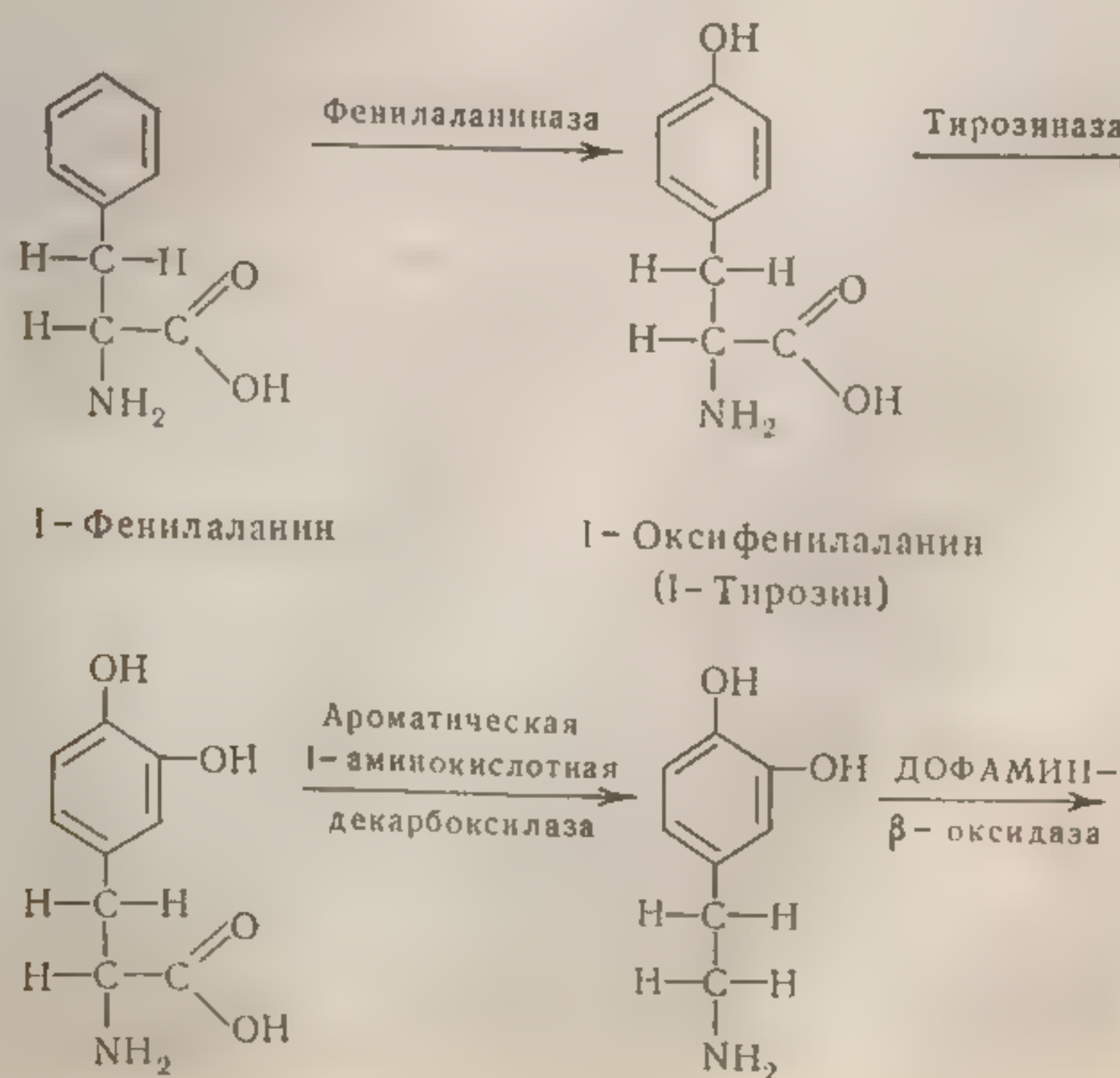
По данным Bonvallet с соавторами (1953, 1954), Longo и Silvestrini (1957), Rothballer (1956, 1957), адреномиметические вещества и в первую очередь адреналин вызывают у животных активацию ЭЭГ.

Имеются убедительные данные о влиянии катехоламинов на центральную регуляцию вазомоторного тонуса, сосудистые рефлексy, биоэлектрическую активность в симпатических нервах (Н. В. Каверина, 1966).

Возможно, катехоламины являются специальными «модераторами» нервной деятельности. По данным Marrazzi (1948, 1953, 1961), центральное торможение осуществляется при участии адреналина. Позднее эту точку зрения поддержали Malcolm и соавторы (1967). По мнению Vogt (1959), при истощении в мозге запасов катехоламинов происходит усиление симпатического тонуса, однако Bein (1965) полагает, что при этом симпатический тонус ослабевает.

Роль катехоламинов в развитии психических заболеваний у человека неясна, так как изменение их количества в моче или в крови, что доступно для исследования, не отражает их содержания в головном мозге. Однако, по-видимому, существует определенная связь между аффективными состояниями и обменом катехоламинов (Schildkraut, 1965).

На основании исследований многих авторов (Blaschko, 1939; Holtz, Heise, 1938; Axelrod, 1963, 1966; Carlsson, 1964, 1966a; Costa, Brodie, 1964; Kopin, 1964; Udenfriend, 1966) можно составить следующую схему биосинтеза катехоламинов:



Метаболизм
вольтно подроб
лизма может б

в снн.

взаимодей
обратный
транспор
в нейрон

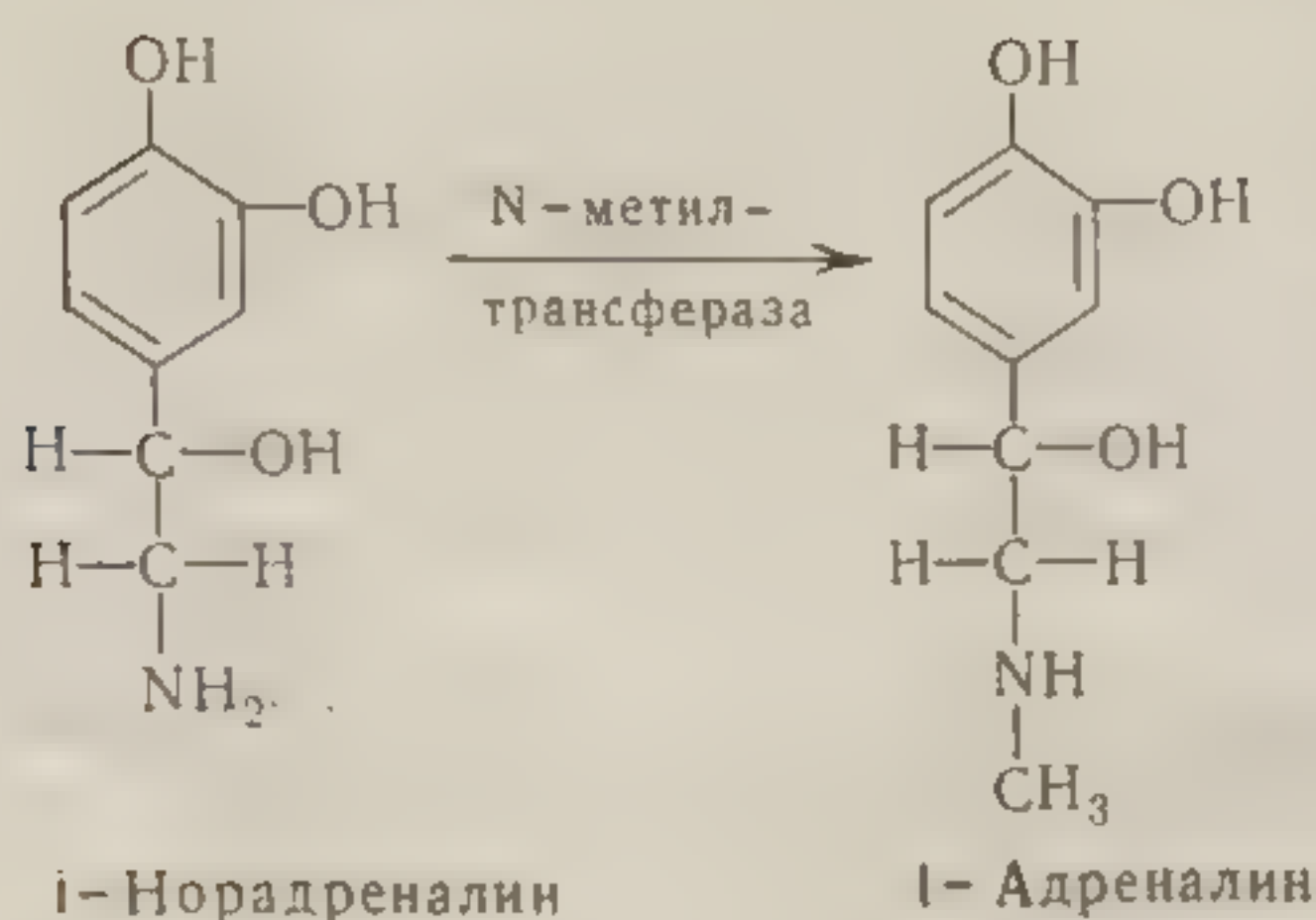
То же можно
рис. 56.

Инактивация
кратковременно
ва, введенного в
э-метилтрансфе
часть (около 25
ею моноами

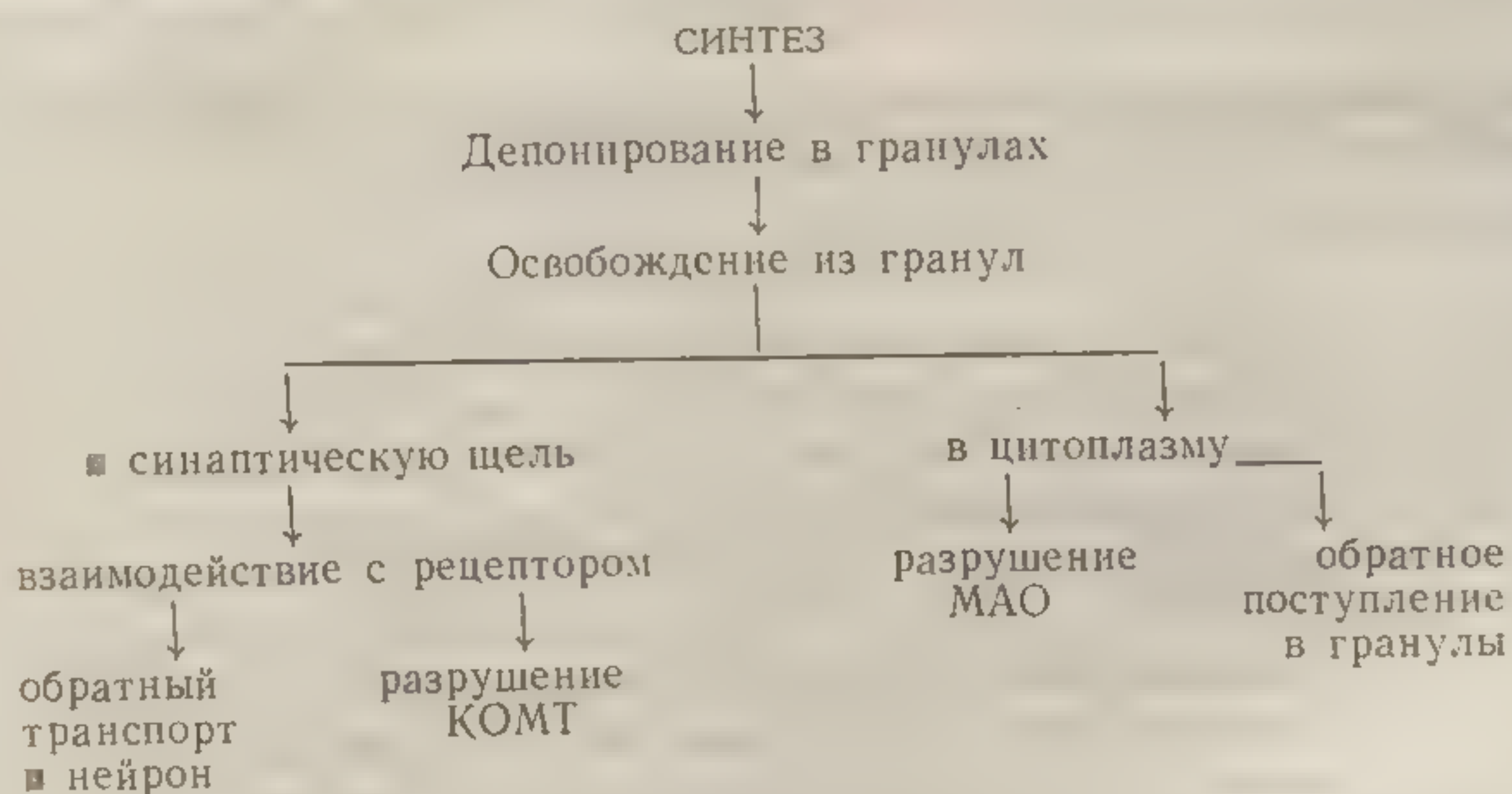
Аxelrod
progress in Hormon
R. J. Metabol
1966, 18, 12
sympathetic ne
mon, 1966.

1- Диоксифенилаланин
(ДОФА)

1- Диоксифенилэтиламин
(ДОФАМИН)



Метаболизм катехоламинов в центральной нервной системе изучен довольно подробно и хорошо освещен в литературе¹. Общая схема метаболизма может быть представлена следующим образом:



То же можно видеть в наглядной форме на схеме, представленной на рис. 56.

Инактивация адреналина в организме идет быстро, от чего зависит кратковременность его эффекта. Большая часть (около 70%) адреналина, введенного в организм извне, разрушается под воздействием катехол-о-метилтрансферазы (КОМТ) и превращается в метанефрин. Меньшая часть (около 25%) подвергается окислительному дезаминированию с помощью моноаминоксидазы, в результате чего образуется оксиминдальная

¹ Axelrod J. The metabolism, storage and release of catecholamines. Recent Progress in Hormone Research, 1965, 21, 597. — Glowinski J., Baldessarini R. J. Metabolism of norepinephrine in the central nervous system. Pharmacol. Rev., 1966, 18, 1201. — Iversen L. L. The uptake and storage of noradrenaline in sympathetic nerves. Cambridge, 1967. — Wurtman R. J. Catecholamines. London, 1966.

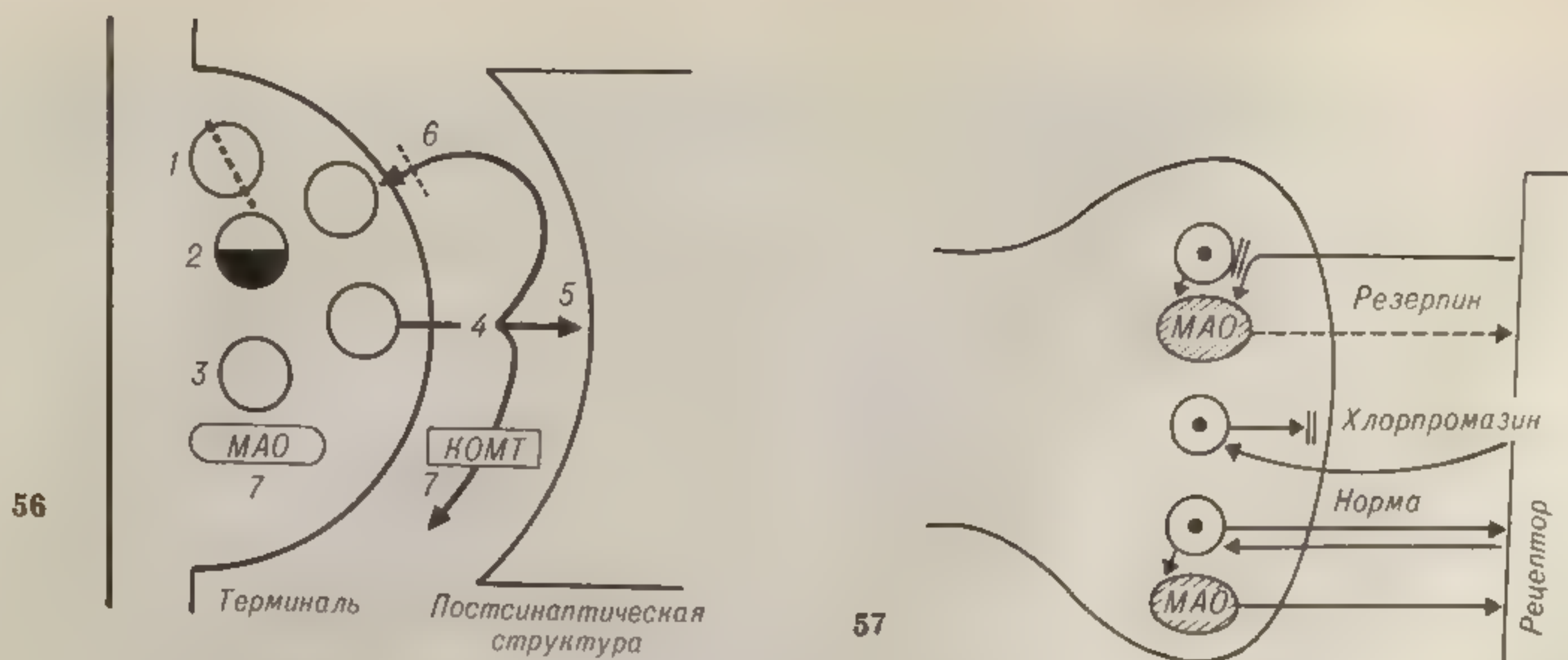
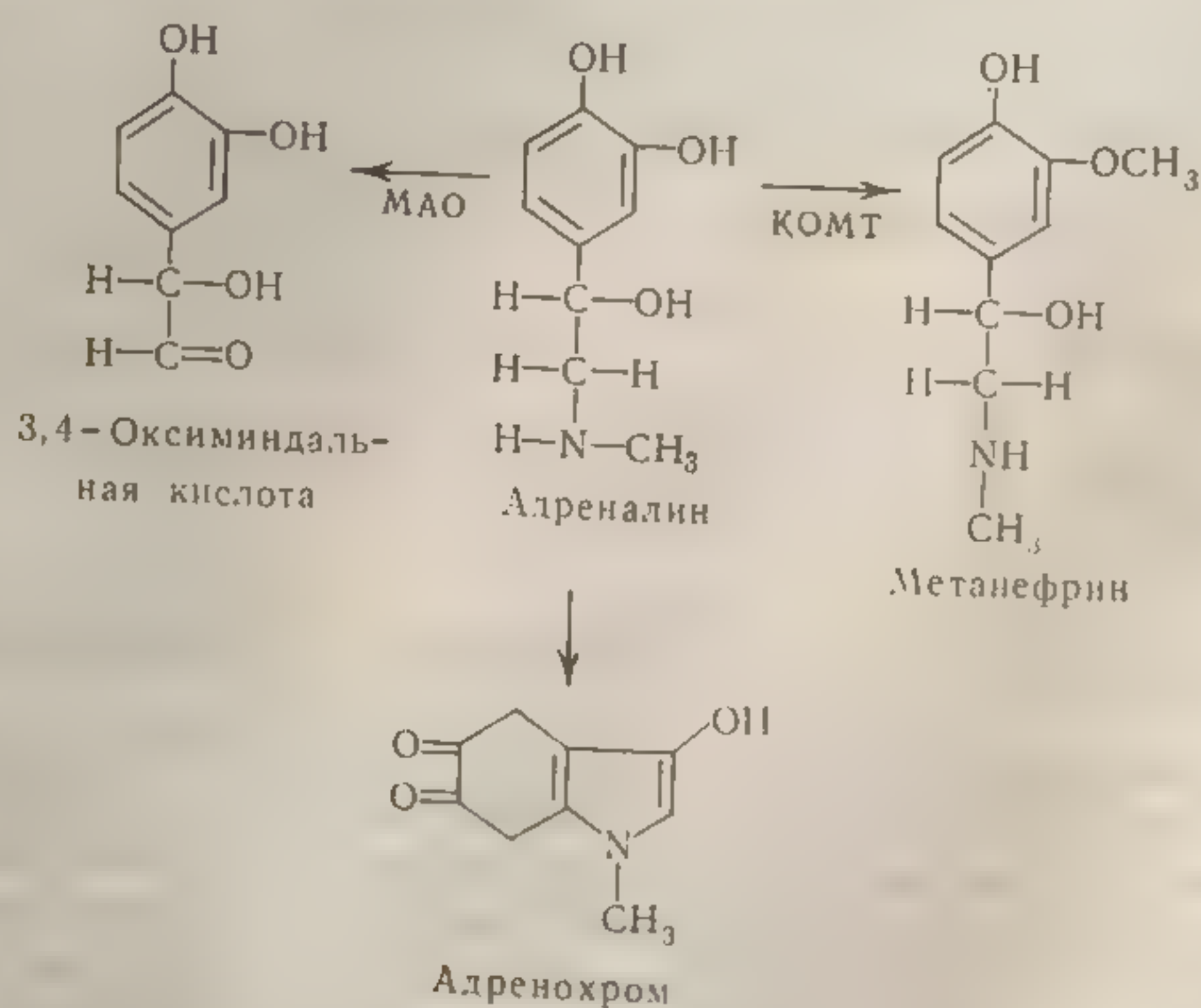


Рис. 56. Схема влияния фармакологических веществ на метаболизм норадреналина в центральных синапсах (Glowinski, Baldessarini, 1966).

1 — синтез норадреналина; 2 — конкурентное депонирование; 3 — содержание в депо; 4 — освобождение; 5 — усиление или ослабление постсинаптического эффекта; 6 — инактивация путем обратного поглощения; 7 — инактивация путем ферментативного метаболизма.

Рис. 57. Влияние резерпина и хлорпромазина на адренергические нейроны (Axelrod, 1966).

кислота. Незначительное количество адреналина инактивируется путем хиноидного окисления с образованием адренохрома.



Многими авторами доказано, что эффекты некоторых нейролептиков (резерпин), антидепрессантов (дериваты иминодибензила, ингибиторы моноаминоксидазы), анальгетиков группы морфина, психостимуляторов (фенамин) сопровождаются изменениями метаболизма норадреналина в головном мозге.

Фармакологические вещества могут оказывать влияние на содержание катехоламинов в центральной нервной системе разными способами: 1) усиливая их освобождение (резерпин); 2) облегчая (дофа) или затрудняя (α -метилдофа, α -метилтирозин, дисульфиран) их биосинтез; 3) препятствуя их депонированию (резерпин); 4) ингибируя ферменты их инактивации (ингибиторы МАО или КОМТ); 5) изменяя проницаемость синаптических мембран (активный транспорт).

Выяснению роли катехоламинов в механизме действия нейролептиков, антидепрессантов, анальгетиков и психостимуляторов посвящено большое число исследований.

Из нейролептиков в этом аспекте наиболее подробно изучен резерпин (Euler и Lishajko, 1961; Weil-Malherbe et al., 1961; Dahlstrom et al., 1967). Можно считать доказанным, что этот алкалоид активно вмешивается в обмен моноаминов и в том числе катехоламинов головного мозга. С одной стороны, он способствует освобождению катехоламинов из гранул, а с другой — препятствует их депонированию в гранулах. Катехоламины в свободной форме подвергаются разрушению тканевыми ферментами, причем находящиеся в протоплазме нервных окончаний — МАО, а в синаптической щели — КОМТ. В связи с этим их содержание в мозговой ткани резко снижается.

Существует мнение (Axelrod, 1966), что хлорпромазин затрудняет процесс выхода норадреналина в синаптическую щель.

Сказанное выше о механизме действия резерпина и хлорпромазина иллюстрирует следующая схема (рис. 57).

Влияние нейролептиков фенотиазинового ряда — аминазина, мепазина, этаперазина и трифтазина — на содержание катехоламинов в головном мозге в сравнительном аспекте изучалось Н. Б. Высоцкой и Т. М. Шугиной (1967). Они определяли содержание норадреналина в стволе мозга крыс по методу Euler и Lishajko (1961) с регистрацией флюоресценции на спектрофлуориметре фирмы «Opton». Нейролептики применялись в дозах, равных ЭД₅₀ по седативному эффекту. В отдельных сериях экспериментов эти дозы увеличивались в 5—10 раз. Критерием седативного эффекта служило снижение двигательной активности животных, регистрируемой при помощи автоматического актометра. При этом было обнаружено, что указанные вещества снижают общее содержание катехоламинов в головном мозге, но не в одинаковой степени (табл. 13).

Как видно из табл. 13, трифтазин и этаперазин в этом отношении более эффективны, чем аминазин и мепазин.

Далее, при сопоставлении динамики развития седативного эффекта с изменением общего уровня катехоламинов было отмечено, что параллелизма между этими величинами нет. Так, через 24 часа после введения трифтазина, когда восстанавливается нормальное поведение животных, уровень норадреналина в стволе мозга остается низким.

Принимая во внимание, что функциональное значение имеет не общее количество катехоламинов, а соотношение их свободных и связанных форм, Н. Б. Высоцкая с соавторами (1968) проверили влияние этих же нейролептиков на поведение животных и содержание в мозге катехоламинов в условиях истощения функционально активных и функционально

ТАБЛИЦА 13

Влияние нейролептиков на содержание норадреналина в стволе мозга
(по Н.Б. Высоцкой и Т. М. Шугиной, 1967)

Вещество	Доза, мг/кг	Содержание норадреналина в (мкг/кг) ■ разные сроки после введения транквилизаторов			
		5 минут	30 минут	90 минут	24 часа
Контроль	—	0,59 (0,54—0,63)	—	—	—
Аминазин	2	0,56 (0,51÷0,66)	0,58 (0,56÷0,6)	0,56 (0,52÷0,6)	0,58 (0,54÷0,62)
	20	0,57 (0,53÷0,62)	0,38 (0,36÷0,41)	0,54 (0,51÷0,57)	0,57 (0,52÷0,61)
Мепазин	50	0,54 (0,5÷0,64)	0,52 (0,48÷0,57)	0,59 (0,54÷0,63)	0,56 (0,52÷0,6)
	50	0,54 (0,5÷0,64)	0,17 (0,11÷0,24)	0,51 (0,49÷0,53)	0,54 (0,53÷0,56)
Этаперазин	1	0,55 (0,5÷0,59)	0,15 (0,1÷0,2)	0,43 (0,4÷0,45)	0,56 (0,54÷0,59)
	3	0,54 (0,49÷0,57)	0,19 (0,14÷0,25)	0,43 (0,4÷0,45)	0,54 (0,49÷0,59)
Трифтазин	0,5	0,56 (0,49÷0,62)	0,07 (0,06÷0,09)	0,56 (0,53÷0,58)	0,31 (0,29÷0,32)
	5	0,51 (0,54÷0,57)		0,07 (0,05÷0,09)	

стабильных фракций норадреналина. С этой целью был использован методический прием, предложенный Haggendal и Lindqvist (1964), принцип которого основан на однократной и длительной резерпинизации животного. В условиях истощения запасов связанных форм норадреналина (путем длительного приема резерпина 0,1—0,2 мг/кг ■ течение 7 недель) через 24 часа после последней инъекции резерпина (когда в основном имеется функционально активная фракция норадреналина) эти нейролептики вновь проявляют свое действие. В отличие от первой серии опытов, в которой изучалось влияние нейролептиков на суммарное количество катехоламинов, ■ этих условиях опыта имела место полная корреляция во времени между развитием депримирующего эффекта и изменением содержания норадреналина в функционально-активной фракции.

Таким образом, исходя из результатов этих опытов, можно думать, что развитие седативного эффекта указанных нейролептиков связано с истощением функционально-активных фракций норадреналина.

Это предположение было подтверждено в следующей серии экспериментов, проведенных Н. Б. Высоцкой с соавторами (1971), ■ которых изучалось влияние трифтазина и аминазина на содержание свободных и связанных форм норадреналина, локализуемых соответственно в надосадочной и гранулярной фракциях гомогената ствола мозга. Фракционирование производится с помощью метода дифференциального ультрацентрифугирования в 0,25 М растворе сахарозы при 100 000 g, как описано Well-Malherbe с соавторами (1961). Оказалось, что трифтазин в дозе

0,5 мг/кг вызывает снижение содержания норадреналина только в надосадочной фракции, т. е. при этом имеет место истощение свободных фракций норадреналина. Однако в больших дозах (5 мг/кг) трифтазин вызывает изменение содержания норадреналина в обеих фракциях, что, по-видимому, связано с влиянием препарата на процессы освобождения и связывания катехоламинов в гранулах. Аминазин в дозе 2 мг/кг не оказывает существенного влияния на уровень катехоламинов в обеих фракциях.

В более высоких дозах (10—20 мг/кг) аминазин снижает содержание катехоламинов в обеих фракциях.

Различное влияние фенотиазиновых нейролептиков на содержание норадреналина в головном мозге соответствует различиям их влияния на отдельные проявления нервной деятельности. Например, как было показано Ю. В. Буровым и К. С. Раевским (1968), между транквилизирующим эффектом нейролептиков фенотиазинового ряда (аминазин, нозинан, трифтазин), а также группы бутирофенона (галоперидол) и их способностью блокировать дофа-активацию на ЭЭГ параллелизма нет. Поскольку дофа, т. е. диоксифенилаланин, является метаболическим предшественником норадреналина, но в отличие от него легко проникает через гемато-энцефалический барьер, он вызывает у животных состояние возбуждения, а также десинхронизацию на ЭЭГ (Monnier, 1960). По данным Ю. В. Бурова и К. С. Раевского, аминазин в дозах, при которых происходит полное угнетение условных рефлексов и ослабление двигательной активности, блокирует на ЭЭГ реакцию активации, обусловленную дофой; нозинан и трифтазин блокируют эту реакцию активации в значительных дозах; галоперидол даже в больших дозах не препятствует появлению на ЭЭГ активации, обусловленной дофой.

Своеобразное влияние на адренергические структуры оказывают антидепрессанты. Соответственно химическому строению и механизму действия их разделяют на две группы. К одной из них относят ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), а к другой — трициклические соединения и прежде всего дериваты иминодибензила (имипрамин) и дибензоциклогептадиена (амитриптилин).

Ингибиторы МАО, фермента, обеспечивающего окислительное дезаминирование моноаминов, в том числе норадреналина, адреналина и серотонина, явились первыми специально антидепрессантными препаратами. Как антидепрессанты они были открыты случайно в процессе применения их в качестве противотуберкулезных средств, так как было замечено, что некоторые производные гидразидов — фтивазид, тубазид и др. часто вызывают у больных эйфорию, бессонницу и психическое возбуждение. МАО находится во многих тканях, в частности в центральной нервной системе. Особенно значительно ее количество в гипоталамусе, гиппокампе, стволе головного мозга, в частности продолговатом мозге. Имеется корреляция между содержанием в органах МАО и моноаминов.

Ингибиторы МАО по химическому строению и особенностям фармакологического действия принято разделять на две группы: 1) производные гидразина или гидразида (ипразид, ниламид, фенелзин, фенипразин); 2) негидразиновые соединения (транилципромин, паргалин, индопан).

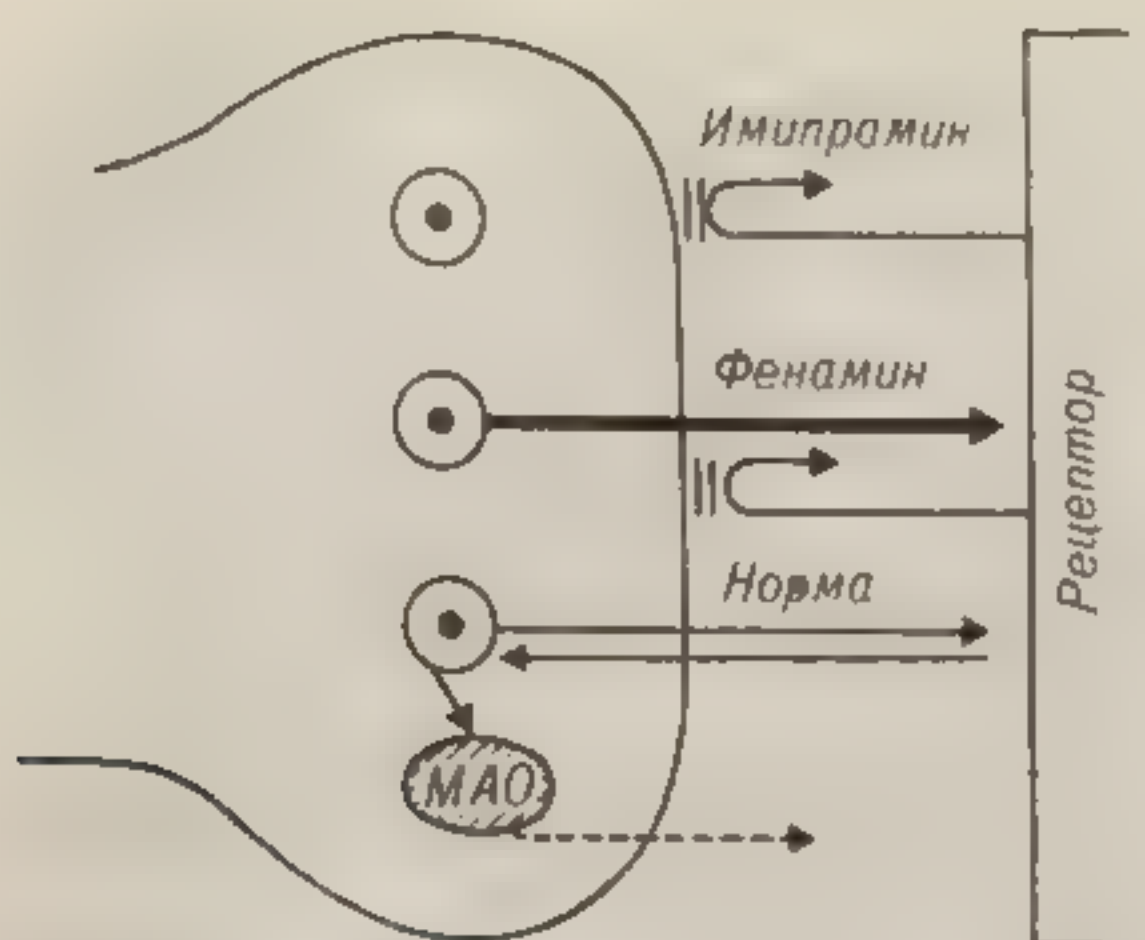


Рис. 58. Влияние фенамина и имипрамина на адренергические нейроны (Axelrod, 1966).

тканях, возрастает содержание моноаминов — норадреналина и серотонина, которые оказывают на организм свое специфическое действие (Blaschko, 1954; Kopin, 1964).

В результате этого наступает психическое и двигательное возбуждение, возникает эйфория. В то же время наблюдаются и другие симптомы, характерные для действия норадреналина и серотонина — гипертензия, тахикардия, миодриаз.

Активность MAO угнетается ингибиторами в достаточных дозах полностью и необратимо. Ее восстановление осуществляется только путем синтеза. В соответствии с этим эффекты ингибиторов MAO развиваются постепенно и имеют большую продолжительность. Поэтому после однократного применения ингибиторов MAO действие проявляется слабо, усиливаясь при повторных введениях.

Помимо влияния на нервную деятельность путем торможения MAO, ее ингибиторы обладают и прямым действием на центральную нервную систему.

Трициклические антидепрессанты не блокируют моноаминоксидазу (Pulver et al., 1960; Sulser et al., 1962, 1964) и о-метилтрансферазу (Pulver et al., 1960). Они также не вмешиваются в процессы синтеза, депонирования, освобождения моноаминов мозговой ткани. По мнению авторитетных исследователей (Axelrod et al., 1961; Hertting et al., 1961; Carlsson et al., 1963; Carlsson, Waldeck, 1965a, b), механизм действия этих антидепрессантов сводится к затруднению обратного транспорта в окончаниях адренергических нейронов свободного норадреналина из синаптической щели путем изменения проницаемости пресинаптической мембраны, в связи с чем действие адренергического медиатора усиливается (рис. 58).

Sulser и Dingell (1966) приводят следующие аргументы в доказательство адренергического механизма действия трициклических антидепрессантов: а) потенцирование периферических эффектов экзогенных катехоламинов; б) потенцирование адренергических реакций при раздражении пре- и постганглионарных симпатических нервов; в) потенцирование разных центральных эффектов фенаминоподобных веществ; г) антагонизм

Для выявления фармакологической активности ингибиторов MAO рекомендуются следующие методы: 1) влияние на активность MAO *in vitro* и *in vivo*; 2) влияние на содержание (повышение) эндогенных моноаминов в мозговой ткани; 3) влияние на эффекты (усиление) экзогенных моноаминов и их предшественников; 4) антагонизм с эффектами резерпина и бензохинолизина (устранение депрессии).

По общепринятому мнению, механизм действия ингибиторов MAO состоит в инактивации MAO, в связи с чем в мозговой ткани, так же как во всех других

с гуанетидином
нергический
Около 20
зависят от со
на кроликах
шейных сим
центральной
Тогда же мы
но малых доз
логичным све
том числе фе
О. П. Острей
жении симпат
аминов (адре
суммацию им
гетического э
и метадона —
(1955). Тогда
трофической
ли (1935).
В настоящее
в механизме д
тают новую и
Как известно
на нервную д
Leimdorfer (1
адреналин пр
вой чувствите
техоламины в
путем усилен
(1969), 1-адре
го мозга (3,3-
продолжитель
при внутривен
Hertman (1970
лудочки голов
двигательное
ние (полное п
на функции г
(1968).
Стимулирующ
отношений нер
(1954), а такж
Влияние адр
переживания у
der (1956), а та
В литератур
явления нервн

с гуанетидином в отношении «выброса» норадреналина и блокады адренергических нейронов; д) антагонизм с резерпином у грызунов.

Около 20 лет назад мы установили, что некоторые эффекты морфина зависят от состояния адренергической иннервации. В частности, в опытах на кроликах было обнаружено, что морфин после экстирпации верхних шейных симпатических ганглиев оказывает на суммацию импульсов в центральной нервной системе менее постоянное влияние, чем обычно. Тогда же мы отметили, что адреналин при введении в вену в относительно малых дозах (5 мкг/кг) вызывает облегчение суммации импульсов. Аналогичным свойством обладают и другие адреномиметические амины, в том числе фенамин, первитин, эфедрин (В. В. Закусов, 1946). По данным О. П. Острейко (1948), полученным в той же лаборатории, при раздражении симпатических нервов на шее и при действии адреномиметических аминов (адреналин, симпатол, эфедрин, фенамин) влияние морфина на суммацию импульсов в нервных центрах ослабляется. Ослабление анальгетического эффекта морфина и морфиноподобных веществ — петидина и метадона — под влиянием адреналина наблюдал также Milosevic (1955). Тогда эти явления рассматривались мною в свете адаптационно-трофической теории симпатической иннервации, выдвинутой Л. А. Орбели (1935).

В настоящее время в связи с установлением участия катехоламинов в механизме действия многих нейротропных веществ эти факты приобретают новую интерпретацию.

Как известно, катехоламины способны оказывать выраженное влияние на нервную деятельность. По данным Leimdorfer с соавторами (1947), Leimdorfer (1950), Feldberg (1963), Rothballer (1959), адреналин и норадреналин при введении в желудочки мозга вызывает понижение болевой чувствительности, сон и наркоз. По мнению Key и Marley (1962), катехоламины вызывают сон не путем угнетения нервной деятельности, а путем усиления центрального торможения. По наблюдениям Grunden (1969), 1-адреналин при введении крысам в боковые желудочки головного мозга (3,3—125 мкг) понижает двигательную активность и удлиняет продолжительность гексеналового сна. Те же эффекты наблюдаются и при внутривенном введении 1-адреналина, но в менее выраженной форме. Негман (1970) показал, что норадреналин при введении в боковые желудочки головного мозга в малых дозах (10—50 мкг) вызывает у них двигательное возбуждение, а в больших (200 мкг) — ступорозное состояние (полное подавление двигательной активности). Влияние адреналина на функции гипоталамо-гипофизарной системы описано А. В. Тонких (1968).

Стимулирующие эффекты экзогенного норадреналина и адреналина в отношении нервной деятельности были описаны Bonvallet с соавторами (1954), а также Rothballer (1956).

Влияние адреналина (при внутривенном введении) на субъективные переживания у людей (беспокойство) было отмечено Dureman и Scholander (1956), а также Frankenhaeuser с соавторами (1961).

В литературе описывается еще влияние катехоламинов на разные проявления нервной деятельности, в том числе на условные и безусловные

рефлексы, эмоциональные реакции, центральную регуляцию вегетативных функций, причем с неоднозначными результатами, что, по-видимому, объясняется неодинаковыми условиями опытов (Schmitt, 1969).

Значение симпатической иннервации для влияния морфина на содержание адреналина в надпочечных железах впервые было отмечено Elliott (1912). Он обнаружил, что морфин снижает содержание катехоламинов в надпочечных железах кошки только при сохраненной иннервации этих желез.

Как показала впервые Vogt (1954), морфин снижает содержание норадреналина в головном мозге котов и главным образом в гипоталамусе. Аналогичные данные были получены позднее многими авторами (Quinn et al., 1958; Maynert и Klingman, 1962; Gunne, 1959). У животных других видов (собаки, кролики, крысы) морфин в больших дозах понижает, а в малых дозах повышает содержание норадреналина в стволе мозга (Maynert, 1967). Снижение содержания норадреналина в стволе головного мозга, так же как в надпочечных железах при действии морфина, предупреждается барбитуратами (Maynert, Levi, 1964).

Наше внимание привлек вопрос об участии центральных адренергических механизмов в развитии эффекта морфина и морфиноподобных веществ в отношении суммационной способности нервной системы, которая очень легко изменяется под влиянием анальгетиков (см. главу III). В соответствии с этим мы исследовали влияние адреналина и норадреналина на суммацию импульсов при действии морфина, вводя их в боковые желудочки мозга кроликов. Сначала для контроля было проверено влияние адреналина и норадреналина на суммацию импульсов при введении их в боковые желудочки мозга. Оказалось, что, как правило, они ослабляют суммацию импульсов уже в очень малых дозах, начиная от 0,1 мкг/кг и выше, а в еще меньших дозах иногда облегчают суммацию импульсов. После этого было найдено, что адреналин и норадреналин при введении в боковые желудочки мозга в малых дозах ослабляют, а в больших — усиливают депримирующее влияние морфина на суммацию импульсов. В общем катехоламины при введении в желудочки мозга вызывают такие же изменения суммационной способности нервной системы, как и при внутривенном введении, только в меньших дозах (В. В. Закусов, 1969).

Проникание катехоламинов в центральную нервную систему при внутривенном введении было проверено по моей просьбе Н. Б. Высоцкой. Ею было найдено спектрофотофлуорометрическим методом, что при введении кроликам адреналина и норадреналина в вену в дозах, при которых происходит ослабление суммационной способности центральной нервной системы, их содержание в гипоталамической области головного мозга возрастает.

Таким образом, нетрудно видеть, что влияние морфина на суммацию импульсов в нервной системе связано с центральными адренергическими механизмами.

Несомненный интерес представлял вопрос о влиянии морфина на суммацию импульсов при пониженном содержании катехоламинов в мозговой ткани. Для этой цели естественно было воспользоваться резерпином,

который вызы-
облегчения
эта попытка
сам по себе
способности нер-

Литература
ность морфи-
(Schneider,
Sigg et al., 1968), резер-
по другим ав-
на (Tripod,
анальгетичес-
методы иссл-
ленными авт-
ности служи-
тический эф-
ние болевой
(отдергивани-
лял действие
образом, ме-
венную роль
морфина и м-

ТАБЛИЦА 14
Влияние резер-

Авторы

Radouco-Thomas
(1957)

Takagi et al. (1957)

Schauman (1958)

Celville и Chap

Schneider (1954)

Sigg et al. (1958)

Tripod, Gross (1958)

Tardos и Jobbagy

Johannesson и V

который вызывает «опустошение» запасов катехоламинов в тканях путем облегчения их освобождения и затруднения их депонирования. Однако эта попытка не имела успеха, так как резерпин в соответствующих дозах сам по себе вызывает резкое и длительное угнетение суммационной способности нервной системы.

Литературные данные о влиянии резерпина на анальгетическую активность морфиноподобных веществ противоречивы. Так, по одним авторам (Schneider, 1954; Radouco-Thomas et al., 1957a,b, 1962; Schaumann, 1958; Sigg et al., 1958; Colville и Chapline, 1964; Takagi et al., 1964; Verri et al., 1968), резерпин ослабляет анальгетический эффект морфина, тогда как по другим авторам резерпин усиливает анальгетическое действие морфина (Tripod, Cross, 1957; Tardos, Jobbagyi, 1958) или не влияет на его анальгетический эффект (Johannesson и Woods, 1964). Если учесть методы исследования анальгетического действия, применявшиеся перечисленными авторами, то в случаях, когда критерием болевой чувствительности служил писк животного, резерпин обязательно ослаблял анальгетический эффект морфина и других веществ этой группы, в то время как когда болевой чувствительности оценивали по двигательной реакции (отдергивание хвоста или поднимание лапок), резерпин не всегда ослаблял действие морфина и морфиноподобных веществ (табл. 14). Таким образом, метод определения анальгетического эффекта играет существенную роль в оценке влияния резерпина на анальгетическую активность морфина и морфиноподобных средств.

ТАБЛИЦА 14

Влияние резерпина на анальгетический эффект морфиноподобных веществ

Авторы, год	Методика	Время введения морфина после резерпинизации	Анальгетический эффект
Radouco-Thomas et al. (1957)	Раздражение пульпы зуба у морских свинок. Критерий боли—писк	—	Ослабление
Takagi et al. (1964)	Сдавление основания хвоста. Критерий боли—писк	1 час 8 часов	Значительно не влияет Максимальное ослабление Ослабление
Schauman (1958) Colville и Chapline (1964)	То же Сдавление лапы крысы. Критерий боли—писк	— 30 минут 4 часа	Без изменений Ослабление
Schneider (1954)	Нагревание хвоста мыши лучом света. Критерий—отдергивание хвоста	2 часа	
Sigg et al. (1958) Tripod, Gross (1957) Tardos и Jobbagyi (1958)	То же » »	4 часа 2 часа 1 час	Ослабление Не влияет Усиливает
Johannesson и Woods (1964)	» » Методика «горячей пластинки» Критерий — поднимание лапки	30 минут 4 часа 30 минут	» Без изменений

В этом аспекте большой интерес представляет концепция, высказанная Charpentier (1965), принцип которой сводится к тому, что интеграция реакции на болевое раздражение может осуществляться на разных уровнях центральной нервной системы, от чего зависят ее проявления. Он различает следующие уровни формирования реакции на болевые раздражения, чему соответствуют следующие признаки:

Спинной мозг	— рефлекторные движения
Стволовая часть головного мозга	} — прыжки, бегство
Лимбический мозг	
Кора головного мозга	
	— аффективная реакция — крик
	— целенаправленная и координированная реакция, например попытки устранить источник болевого раздражения (грызение электродов)

На основании фармакологического анализа автор полагает, что первые два механизма реакции на болевое раздражение являются адренергическими (чувствительные к имипрамину), а вторые два — холинергическими (чувствительные к морфину).

Кроме того, важно отметить, что зависимость антагонистического эффекта резерпина по отношению к морфину от применяемого метода с особенной четкостью проявляется в исследованиях тех авторов, которые учитывали динамику влияния резерпина на лабильные запасы моноаминов. В качестве примера можно привести данные Colville и Chapline (1964). Судя по их наблюдениям, через 30 минут после введения резерпина, т. е. в период максимального выброса катехоламинов из лабильного запаса гранул, резерпин не влияет на анальгетический эффект морфина, тогда как через 4 часа при истощении этих запасов анальгетический эффект морфина оказывается ослабленным.

Учитывая значение метода оценки анальгетического эффекта при исследовании комбинированного действия морфина с резерпином, К. С. Раевский (1969, 1971) использовал в своей работе два метода: методику горячей пластинки «hot plate» (Woelfl и Mac Donald, 1944) и механическое раздражение (Haffner, 1929). В первом случае подвергаются термическому раздражению конечности мыши, находящейся на нагретой до определенной температуры металлической пластинке, и критерием болевой реакции является поднимание и облизывание лапок. Во втором случае производится механическое раздражение хвоста мыши путем наложения на его основание зажима с определенной сжимающей силой, выражаемой в кг, и проявлением болевой реакции служит писк животных.

Так как резерпин оказывает продолжительный эффект на содержание катехоламинов, его влияние на действие анальгетиков определялось в разные сроки, а именно через 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240 минут, через 1, 2, 3, 5, 7 и 10 суток после однократного введения резерпина в дозе 5 мг/кг. В этой дозе резерпин вызывал заметный седативный эффект, сопровождавшийся увеличением латентного периода болевой реакции.

С целью сравнения был использован ряд наркотических анальгетиков разного химического строения: морфин, леморан, промедол, фентанил, фенадон и пальфий. Все вещества вводили внутривенно в возрастающих дозах от неэффективных до вызывающих полную анальгезию у всех животных данной группы. В качестве стандарта пользовались дозой, которой соответствовал анальгетический эффект у 80—90% животных (табл. 15).

ТАБЛИЦА 15
Сравнительная активность анальгетиков

Вещество	Доза мг/кг	Анальгетический эффект, %	Относительная активность
Морфин	30	84	1
Промедол	15	84	2
Фенадон	10	90	3
Леморан	5	80	6
Пальфий	2,5	90	12
Фентанил	0,3	90	100

Эти дозы были затем использованы при проведении опытов в условиях предварительного введения резерпина.

Опыты показали, что резерпин отчетливо ослабляет анальгетический эффект всех испытанных морфиноподобных веществ. Это действие резерпина начинает проявляться уже через 60—90 минут после его введения. Эффект анальгетиков, введенных на этом фоне, оказался ослабленным. Уменьшение анальгетического эффекта прогрессировало и достигало наиболее низкого уровня через 4—24 часа после введения резерпина. Затем начиналось постепенное восстановление, и на 5—7-е сутки от момента введения резерпина эффект анальгетиков приближался к своей обычной величине. Полученные данные показывают, что возникающее при действии резерпина ослабление болеутоляющего эффекта является общим для различных представителей класса наркотических анальгетиков и что по времени своего развития этот феномен коррелирует с динамикой «опустошения» и восстановления депо моноаминов мозга (рис. 59).

Кроме того, опыты показали, что резерпиновое ослабление анальгетического эффекта удается выявить только в тех случаях, когда болевая реакция животного проявляется писком, и, напротив, это действие резерпина не наблюдается при термическом раздражении, когда ответная реакция выражается движениями конечностей.

Таким образом, предположение о значении метода исследования болевой чувствительности для выяснения влияния резерпина на анальгетическую активность морфина получило подтверждение в приведенных опытах К. С. Раевского. При этом следует признать, что писк животного является более адекватным критерием оценки болевой чувствительности, чем двигательная рефлекторная реакция. На основании сказанного надо думать, что резерпин ослабляет анальгетический эффект морфина и мало влияет на двигательную и рефлекторную реакции при действии морфина.

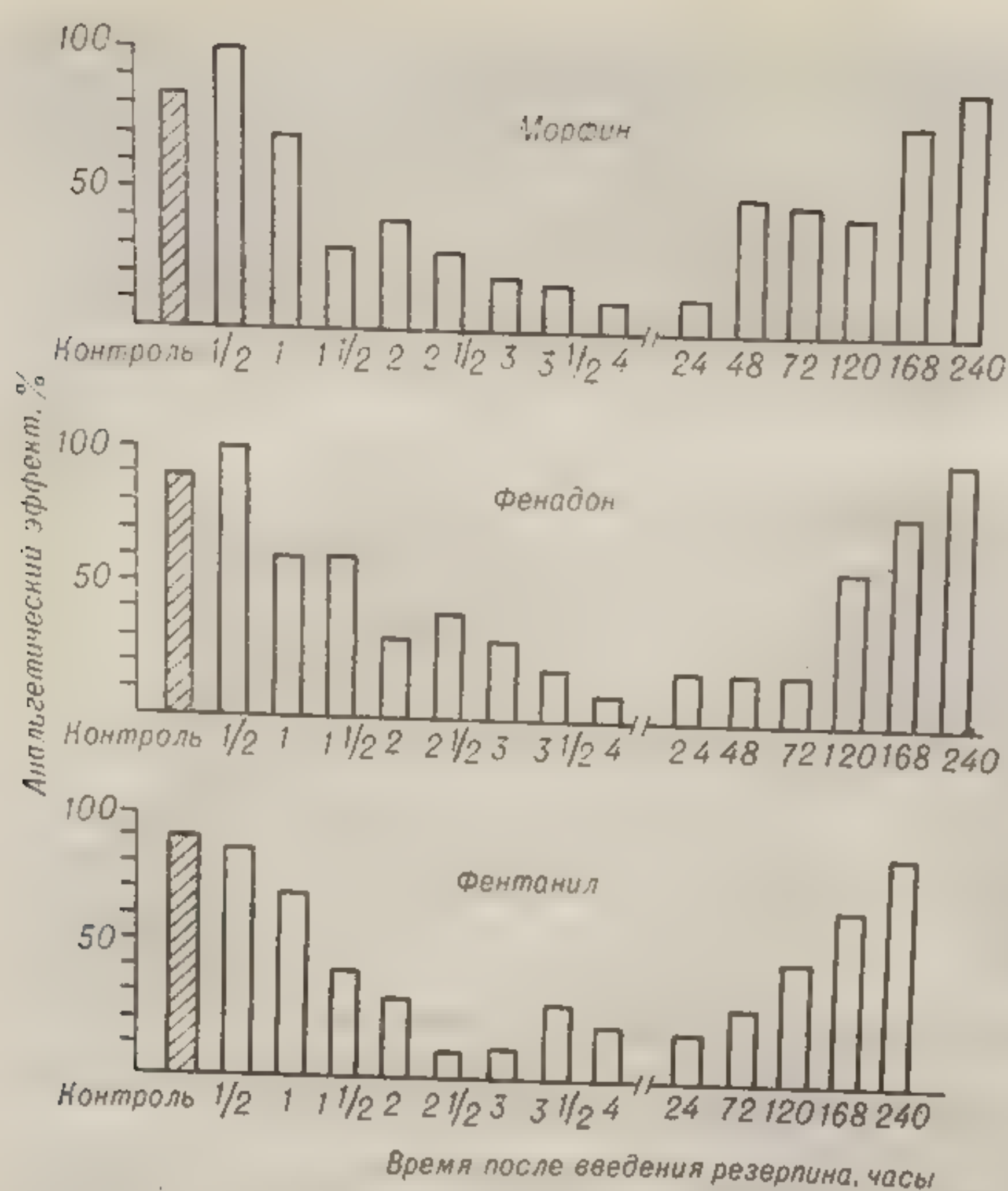


Рис. 59. Анальгетический эффект морфина, фенадона и фентанила у мышей в разные сроки после введения резерпина (методика Гаффнера) (К. С. Раевский, 1971).

Заштрихованные столбики — контроль (морфин, фенадон или фентанил в дозах соответственно 30, 10 и 0,3 мг/кг), белые столбики — те же вещества, введенные в разные сроки после однократной инъекции резерпина (5 мг/кг).

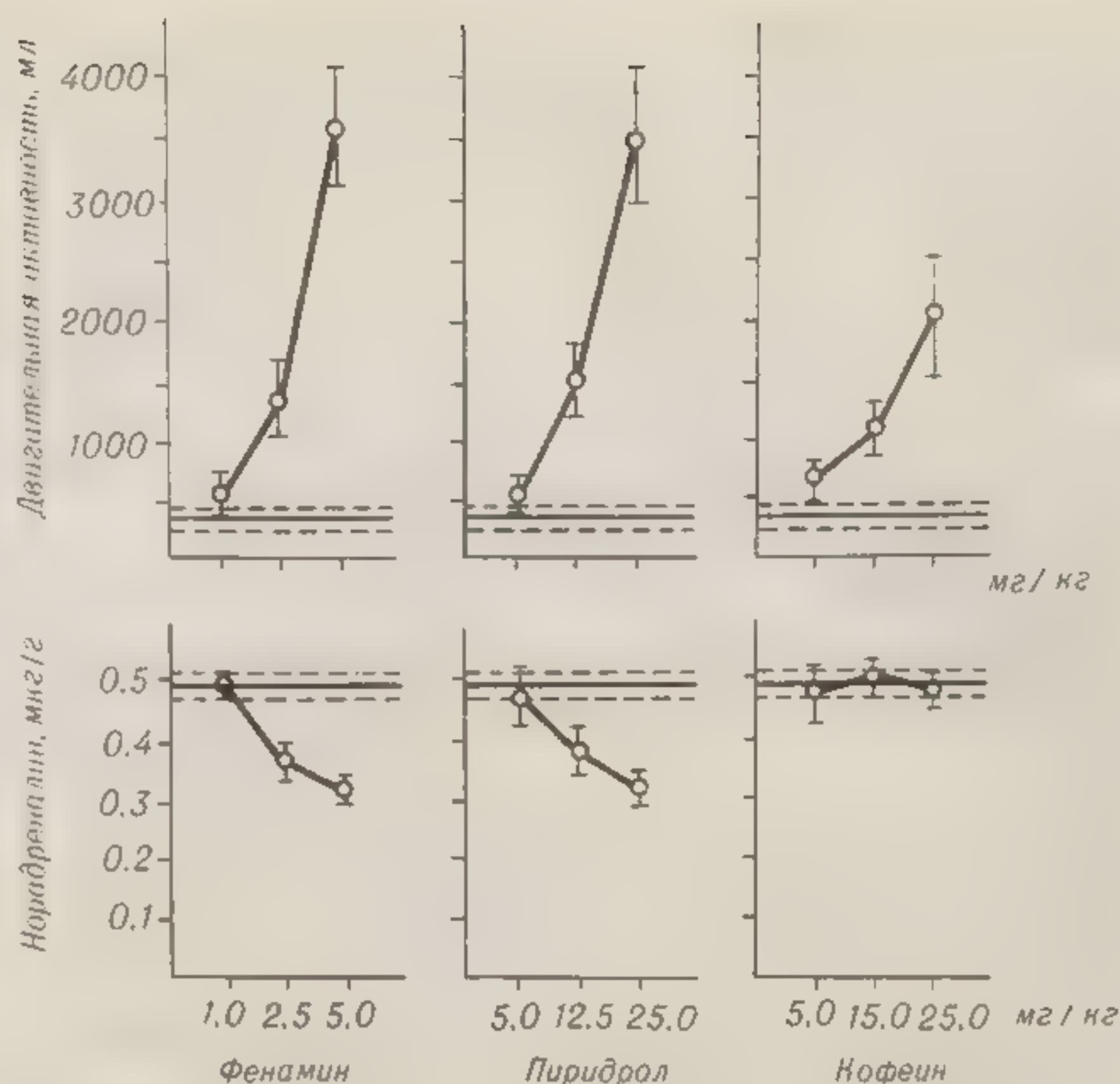
Если сопоставить данные о влиянии катехоламинов на анальгетическую активность морфина и морфиноподобных веществ, то нетрудно видеть, что катехоламины имеют отношение к развитию анальгетического эффекта этих веществ, и, следовательно, в механизме действия последних имеет значение адренергический компонент. Можно думать, что катехоламины усиливают анальгетический эффект морфина и морфиноподобных веществ, а при их недостатке развитие этого эффекта затрудняется.

Однако против такого заключения можно привести возражение. Так, по данным К. С. Раевского (1971), бензхинамид, вызывающий подобно резерпину снижение содержания норадреналина в головном мозге, на анальгетический эффект морфина влияния не оказывает. Другие соединения, понижающие содержание моноаминов в мозговой ткани — α -метилдофа и α -метилтирозин (α -MT), тоже не ослабляют анальгетического действия морфина. Возможно, это зависит от недостаточно полного опустошения запасов моноаминов в этих условиях.

По наблюдениям Maynert и Klingman (1962), Maynert и соавторов (1962), морфин в относительно малых дозах (5 мг/кг), вызывая у собак, кроликов и крыс отчетливо выраженный седативный эффект, мало влияет на содержание катехоламинов в стволовой части головного мозга и снижает там их уровень только в больших дозах (30 мг/кг). У животных, толерантных к морфину в результате повторных введений его в малых дозах, содержание катехоламинов в стволовой части головного мозга находится в пределах нормальных величин. После продолжительного (60—100 дней) введения морфина количество катехоламинов в стволо-

Рис. 60. Влияние психостимуляторов на двигательную активность крыс и содержание норадреналина в стволе мозга (П. А. Шаров, 1967).

Двигательная активность крыс — в миллилитрах жидкости, вытесненной из актометра; содержание норадреналина — в микрограммах на 1 г серой ткани мозга. Непрерывная горизонтальная линия — контроль, пунктирная линия и столбики — доверительные границы средних (при $P=0.05$).



вой части головного мозга возрастает. Налорфин вызывает у собак и кроликов, толерантных к морфину, наряду с явлениями абстиненции выраженные признаки возбуждения, снижая содержание катехоламинов в стволовой части головного мозга. У крыс, у которых абстиненция проявлялась симптомами угнетения, уровень катехоламинов в стволовой части головного мозга не снижался.

Pohle и Matthies (1966) обнаружили, что развитие толерантности к морфину сопровождается отчетливым повышением устойчивости к норадреналину.

Интересно, что у животных, подвергнутых пентобарбиталовому наркозу, морфин не оказывает влияния на содержание катехоламинов в стволовой части головного мозга, так же как налорфин — у животных, толерантных к морфину и подвергнутых пентобарбиталовому наркозу.

Обобщая сказанное, несмотря на некоторые противоречия, можно сделать вывод, что катехоламины принимают участие в механизме действия анальгетиков. Совершенно очевидно, что это обстоятельство представляет несомненный теоретический интерес, так как отражает существенную особенность в действии перечисленных веществ, и вместе с тем оно может иметь практическое значение при направленном поиске новых нейротропных средств.

Можно считать установленным, что действие многих психостимуляторов осуществляется с участием центральных адренергических структур. К числу таковых в первую очередь надо отнести фенамин и пиридрол. Однако во многих аспектах адренергический компонент в действии этих веществ остается не выясненным, так как механизм их психостимулирующего эффекта изучен еще недостаточно полно. Была сделана попытка объяснить действие фенамина торможением активности МАО

(Blaschko, 1939), однако оказалось, что фенамин не является ингибитором МАО и не вызывает значительного повышения содержания норадреналина в мозге (Sanan, Vogt, 1962). Напротив, имеются данные о том, что фенамин понижает уровень катехоламинов в мозговой ткани (Baig, Lewis, 1964; П. А. Шаров, 1967). По мнению Goldstein, Contreга (1961), фенамин препятствует образованию норадреналина из дофамина.

Axelrod с соавторами (1961) полагают, что снижение уровня норадреналина под влиянием фенамина зависит от нарушения процессов депонирования и обратного транспорта норадреналина.

Hanson (1967) указывает, что эффект фенамина реализуется путем освобождения катехоламинов из тканевых депо.

Важные сведения о влиянии центральных стимуляторов на содержание катехоламинов в головном мозге были получены П. А. Шаровым (1967). В опытах на крысах он определял содержание норадреналина в стволовой части головного мозга спектрофотофлуорометрическим методом. Из стимуляторов им применялись производное фенилалкиламина — фенамин, производное дифенилметана — пиридрол и пуриновый алкалоид кофеин внутривенно в разных дозах. Фармакологический эффект этих веществ оценивался по двигательной активности. Было найдено, что фенамин (2,5 мг/кг) и пиридрол (12,5 мг/кг) одновременно с усилением двигательной активности снижают содержание норадреналина в стволовой части головного мозга (рис. 60). Снижение уровня норадреналина под влиянием фенамина отмечалось и другими авторами (Sanan, Vogt, 1962; Bonvallet et al., 1962). Кофеин, повышая двигательную активность, влияния на содержание норадреналина в головном мозге не оказывал.

Таким образом, некоторые психостимуляторы — фенамин и пиридрол — оказывают влияние на содержание норадреналина в мозговой ткани, тогда как другой представитель этой категории средств — кофеин — таким свойством не обладает.

Специальными опытами П. А. Шаров показал, что усиление двигательной активности у животных возникает раньше, чем происходит снижение

ТАБЛИЦА 16

Влияние фенамина и пиридрол на двигательную активность¹ (А) и содержание нора- (по П. А. Шарову, 1967)

Вещество	1-й час		2-й час	
	А	Б	А	Б
Контроль	391 (311÷471)	0,48 (0,46÷0,50)	150 (122÷178)	0,50 (0,47÷0,51)
Фенамин (2,5 мг/кг)	2878 (2288÷3468)	0,37 (0,33÷0,41)	2339 (2112÷2566)	0,34 (0,33÷0,35)
Пиридрол (12,5 мг/кг)	3434 (2982÷3886)	0,38 (0,34÷0,42)	2830 (2468÷3192)	0,35 (0,34÷0,36)

¹ Двигательная активность определялась по количеству вытесненной из актометра жидкости за 1 час.

² Разница статистически значима ($P > 0,05$).

содержания норадреналина в мозге. Так, фенамин вызывал усиление двигательной активности на 31,1% через 30 минут после введения, а уровень норадреналина в мозге снижался на 8,2% только через 45 минут после введения. Развитие стимулирующего эффекта пиридрола также предшествовало началу понижения содержания норадреналина: повышение двигательной активности на 120% наступало через 30 минут после введения препарата, а понижение уровня норадреналина в мозге на 8,2% наблюдалось лишь через 45 минут.

В общем усиление двигательной активности под влиянием фенамина и пиридрола в опытах П. А. Шарова сопровождалось снижением содержания норадреналина в стволовой части головного мозга. Однако нормализация поведения животных происходила при еще низком содержании норадреналина в мозговой ткани (табл. 16). Восстановление первоначального уровня норадреналина отмечалось через 24 часа.

Для анализа зависимости действия фенамина и пиридрола от наличия норадреналина в головном мозге П. А. Шаровым были проведены опыты с исследованием эффекта этих психостимуляторов в условиях пониженного и повышенного содержания норадреналина в указанных структурах.

Снижение уровня норадреналина в головном мозге достигалось двумя способами. Во-первых, с помощью α -метилдофа (400 мг/кг) ингибитора декарбоксилазы, после введения которого образуется «ложный медиатор» — α -метилнорадреналин (Carlsson, 1964). На этом фоне фенамин и пиридрол повышали двигательную активность в меньшей степени, чем обычно. Во-вторых, был использован резерпин, истощающий запасы норадреналина в лабильной форме через 4 часа после однократного введения в дозе 5 мг/кг (Haggendal, Lindqvist, 1964). При этом фенамин и пиридрол мало усиливали двигательную активность. После длительной резерпинизации в течение 7 недель, через 24 часа после последней инъекции, когда происходит истощение запасов норадреналина в стабильной форме, но лабильная имеется, фенамин и пиридрол вновь вызывали стимулирующий эффект.

дреналина в стволовой части головного мозга крыс (Б)

3-й час		4-й час		24-й час	
А	Б	А	Б	А	Б
60 (53 ÷ 67)	0,49 (0,47 ÷ 0,51)	105 (80 ÷ 130)	0,49 (0,47 ÷ 0,51)	58 (50 ÷ 66)	0,49 (0,41 ÷ 0,51)
813 (618 ÷ 1008)	0,32 (0,31 ÷ 0,33)	120 (94 ÷ 146)	0,32 (0,31 ÷ 0,33)	78 ² (55 ÷ 101)	0,46 ² (0,44 ÷ 0,46)
640 (505 ÷ 775)	0,30 (0,28 ÷ 0,32)	118 (100 ÷ 136)	0,30 (0,28 ÷ 0,32)	52 ² (38 ÷ 66)	0,48 ² (0,43 ÷ 0,53)

Повышение уровня норадреналина в головном мозге осуществлялось тоже двумя способами. Во-первых, для этого вводили прекурсор норадреналина — ДОФА (50 мг/кг), а во-вторых, применяли ингибитор МАО — трансамин (2,5 мг/кг). В обоих случаях фенамин и пиридрол усиливали двигательную активность в большей степени, чем обычно.

Таким образом, стимулирующий эффект фенамина и пиридрол сопровождается изменениями в содержании норадреналина в головном мозге. Однако следует отметить, что этот эффект имеет место только при применении фенамина и пиридрол в значительных дозах — 2,5 мг/кг первого и 12,5 мг/кг второго. Кроме того, имеется только частичная корреляция между двигательной активностью и уровнем норадреналина в мозговой ткани, т. е. сразу после введения фенамина или пиридрол. По мере усиления двигательной активности содержание норадреналина в мозговой ткани снижается, но восстановление двигательной активности происходит еще на низком уровне норадреналина в мозговой ткани.

На основании приведенных фактов о влиянии психостимуляторов на содержание норадреналина в мозговой ткани можно сделать два вывода: 1) действие одних психостимуляторов (фенамин, пиридрол) сопровождается снижением уровня норадреналина в мозговой ткани, а действие других (кофеин) таким эффектом не сопровождается; 2) прямой зависимости между стимулирующим эффектом фенамина, а также пиридрол, и снижением уровня норадреналина в мозговой ткани не имеется.

За последнее время многими авторами было показано, что механизм действия наиболее эффективных гипотензивных средств (резерпин, октадин, альдомет) связан с их способностью вмешиваться в процессы синтеза, депонирования и метаболизма катехоламинов. Эти механизмы детально изучены лишь для периферических адренергических нейронов. Вместе с тем многие вещества, проникая через гемато-энцефалический барьер, вызывают существенные изменения в обмене моноаминов мозга. В этих условиях реализация их эффектов зависит от взаимодействия центральных и периферических адренергических процессов. Сказанное можно продемонстрировать несколькими примерами.

Вплоть до последнего времени главным механизмом гипотензивного действия резерпина считали его симпатолитический эффект, зависящий от истощения запаса катехоламинов в окончаниях адренергических нервов (Goodman, Gilman, 1965). Этот эффект определяется несколькими факторами: 1) «выброс» катехоламинов из нервных окончаний; 2) ослабление синтеза катехоламинов; 3) затруднение перехода катехоламинов в гранулы; 4) блокирование обратного поступления катехоламинов в клетки. В связи с «выбросом» катехоламинов из нервных окончаний и задержкой обратного поступления катехоламинов в клетки в начале действия резерпина возможны адреномиметические эффекты, в частности повышение артериального давления.

Н. В. Кавериной и сотрудниками (Н. В. Каверина, 1966; Ю. Б. Рознов, 1967) были получены убедительные данные о влиянии резерпина на центральные адренергические структуры, принимающие участие в регуляции кровообращения. Путем электрофизиологической регистрации у кошек тонической активности и рефлекторных ответов в симпатических

нервах при раздражении афферентных волокон А- и С-групп соматических нервов с одновременной графической записью вазомоторных рефлексов было установлено, что влияние резерпина на вазомоторный тонус имеет двухфазный характер.

Первая фаза характеризуется угнетением тонической активности и рефлекторных разрядов в симпатических нервах, а также уменьшением интенсивности вазомоторных рефлексов, возникающих при электрической стимуляции афферентных волокон соматических нервов. Этот эффект продолжается в течение 1½ часов после введения препарата.

Вторая фаза проявляется значительным усилением биоэлектрической активности, а также увеличением интенсивности вазомоторных рефлексов и продолжается в течение всего острого опыта (5—7 часов). Через 24 часа после введения резерпина биоэлектрическая активность в симпатических нервах не отличается от нормальной.

На основании литературных данных можно было ожидать, что отмеченные эффекты имеют адренергический механизм (Costa et al., 1962; Haggendal, Lindqvist, 1963; Hillarp, 1960). Известно (Giarman et al., 1964; Muschol, Vogt, 1958; Green, Sawyer, 1960), что резерпин в начале своего действия (1—1½ часа после введения) вызывает увеличение количества функционально-активных форм катехоламинов, после чего наступает период истощения их запаса. Нетрудно видеть, что именно в первую фазу действия резерпина проявляются его депримирующие эффекты в отношении тонической и рефлекторной активности симпатических нервов сердца. Сопоставление этих данных позволило предположить, что эффекты, развивающиеся в первую фазу действия резерпина, связаны с увеличением в мозговой ткани функционально-активных форм моноаминов. Это предположение получило подтверждение в двух сериях опытов. Во-первых, оказалось, что повторное введение резерпина через 4 часа после первого введения, т. е. в период истощения лабильного запаса моноаминов, не приводит более к развитию депримирующего эффекта. Во-вторых, в опытах с введением норадреналина в боковой желудочек мозга или дофа внутривенно было установлено, что в обоих случаях наблюдается угнетение тонической и рефлекторной активности в симпатических нервах сердца, т. е. эффект, аналогичный первой фазе действия резерпина.

Таким образом, первая фаза действия резерпина, по-видимому, связана с увеличением количества свободных функционально-активных форм катехоламинов в мозговой ткани вследствие их освобождения из лабильных запасов гранул.

Вторая фаза действия резерпина, выражающаяся усилением симпатического тонуса, по времени развития совпадает с периодом максимального истощения лабильного запаса катехоламинов. Поэтому можно полагать, что ее возникновение связано с истощением именно этих запасов.

Следует иметь в виду, что вторая фаза центрального действия резерпина проявляется задолго до наступления периферического симпатического эффекта и, по-видимому, может быть одной из причин осложнения со стороны сердечной деятельности, иногда возникающих при применении резерпина. Это предположение подтверждают опыты с измерением объема скорости коронарного кровотока при действии резерпина. Ока-

залось, что и в этом случае его действие имеет двухфазный характер и коррелирует во времени с изменением биоэлектрической активности в симпатических нервах сердца. При этом усиление биоэлектрической активности в указанных нервах совпадает по времени с уменьшением скорости коронарного кровотока (Г. Г. Чичканов, 1969).

Таким образом, можно считать доказанным, что механизм, посредством которого резерпин вызывает снижение системного артериального давления, включает два компонента: периферический симпатолитический эффект, связанный с истощением запасов катехоламинов в окончаниях адренергических нервов, и влияние на центральные адренергические структуры, ответственные за регуляцию тонуса сосудов.

Близким к резерпину по механизму гипотензивного действия является октадин (гуанетидин), сульфат [2-(октагидро-1-азоцинил)-этил] гуанидина. Подобно резерпину, он вызывает опустошение депо катехоламинов в окончаниях адренергических нервов, в связи с чем затрудняется передача импульсов с этих нервов на адренорецепторы сосудов (Cass, 1961). Недавно Г. Г. Чичканов (1969), регистрируя электрофизиологическим способом тоническую и рефлекторную активность в симпатических нервах, обнаружил, что октадин оказывает влияние на центральные адренергические структуры, ответственные за регуляцию сосудистого тонуса. Так же как при действии резерпина, под влиянием октадина происходит ослабление спонтанной и вызванной биоэлектрической активности в симпатических нервах и подавляются вазомоторные рефлексы.

В пользу мнения о том, что центральный эффект октадина в отношении кровообращения зависит от освобождения катехоламинов из лабильных, функционально значимых запасов в мозговой ткани, свидетельствует тот факт, что через 4 часа после введения резерпина, когда наступает истощение этих запасов, октадин не вызывает отмеченного эффекта.

В соответствии с полученными данными представляло интерес исследовать в том же аспекте механизмы действия других веществ, способных вмешиваться в обмен катехоламинов. К числу таковых, по литературным данным (Vogt, 1954; Gunne, 1959; Quinn et al., 1958; Dahlstrom, Fuxe, 1964, 1965), относятся анальгетики и ингибиторы МАО. В результате проведенных Н. В. Кавериной с сотрудниками опытов оказалось, что анальгетики (морфин, промедол) в малых дозах (0,5—1 мкг/кг) избирательно угнетают рефлекторные ответы в сердечных симпатических нервах, вызываемые раздражением афферентных С-волокон, по которым, как известно, проводятся «болевые» импульсы. Упомянутые эффекты анальгетиков не развиваются, если препараты вводятся через 4 часа после введения резерпина, т. е. в условиях истощения лабильных запасов катехоламинов, но не отличаются от исходных через 24 часа после его введения, когда лабильные запасы катехоламинов восстановлены. Таким образом, угнетающий эффект анальгетиков по отношению к рефлекторным ответам в симпатических нервах связан с их способностью увеличивать содержание функционально-активных форм катехоламинов в мозговой ткани.

Изменения симпатического тонуса под влиянием ингибиторов МАО имеют сходство с эффектами, вызываемыми анальгетиками, однако от-

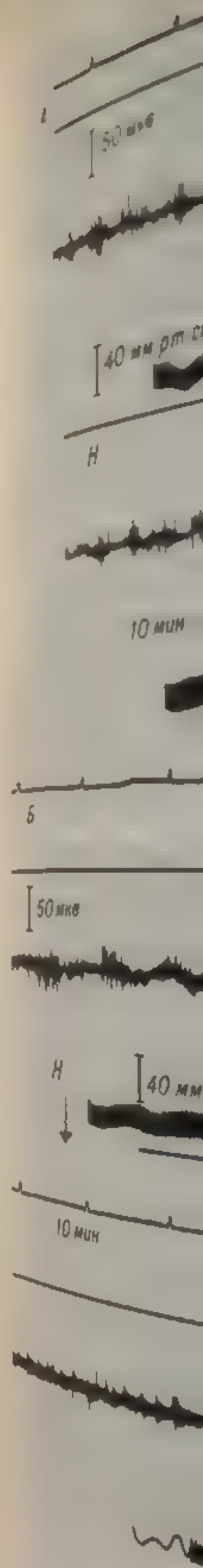


Рис. 61. Влияние резерпина на биоэлектрическую активность симпатических нервов сердца и почечных симпатических нервов. А — интактное животное; Б — животное, в котором истощены запасы катехоламинов; В — животное, в котором запасы катехоламинов восстановлены. Доза резерпина 1 мг/кг.

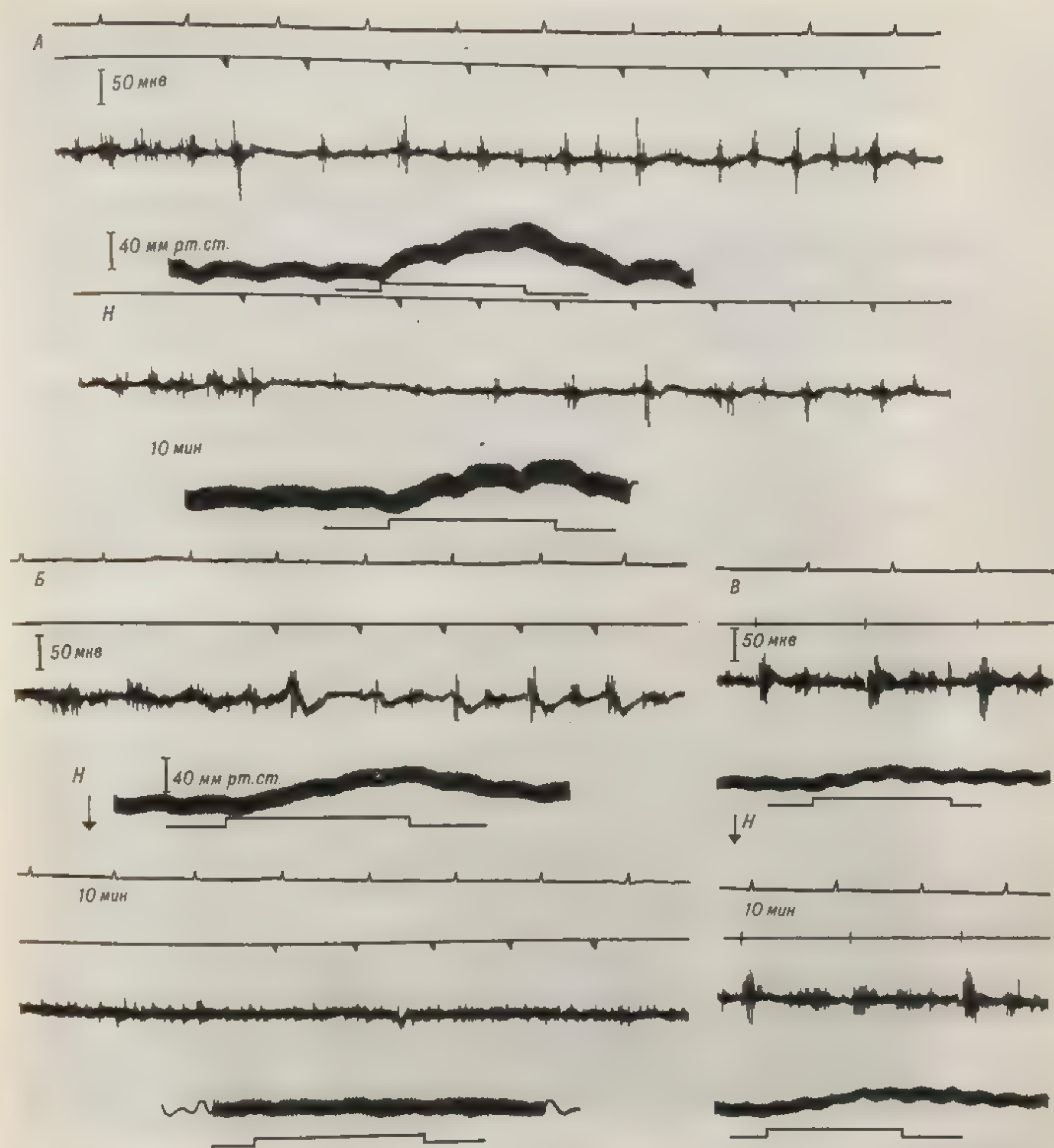


Рис. 61. Влияние нитроглицерина (1 мг/кг) на тоническую активность ■ нижнем сердечном и почечном нервах, рефлекторные разряды и вазомоторные рефлексы, возникающие при раздражении афферентных волокон большеберцового и большого чревного нервов (Э. А. Бендигов, 1964).

А — intactное животное; Б — децереброванное животное; В — спинальный препарат. Сверху А — интактное животное; Б — децереброванное животное; В — спинальный препарат. Сверху вниз: отметка времени (1 секунда); отметка раздражения большеберцового (А, Б) и чревного (В) нервов; тоническая активность и рефлекторные А- и С-разряды в нижнем сердечном (А) и почечном (Б, В) нервах; артериальное давление; отметка раздражения большеберцового и чревного нервов; нижние кривые — через 10 минут после внутривенного введения нитроглицерина (Н) в дозе 1 мг/кг.

личаются большой продолжительностью. По наблюдениям Н. В. Кавериной, Р. С. Мирзояна и Ю. Б. Розонова (1965), ингибиторы МАО (ниаламид, трансамин) угнетают вазомоторные рефлексы и рефлекторные разряды в сердечных симпатических нервах, вызванные раздражением соматических нервов у кошек. Отмеченные эффекты ингибиторов МАО, так же как соответствующие эффекты резерпина и анальгетиков, не производятся в условиях истощения лабильных запасов катехоламинов, а следовательно, они зависят от повышения содержания в мозговой ткани функционально-активных форм катехоламинов. На суммарное содержание катехоламинов в гипоталамусе, продолговатом мозге и грудном отделе спинного мозга указанные ингибиторы МАО не влияют (Н. Б. Высоцкая с соавторами, 1967).

Особый интерес представляют данные, полученные Н. В. Кавериной и сотрудниками (1963, 1967а,б,в, 1969) о центральном механизме действия нитритов и нитратов на процессы регуляции кровообращения. В результате первого этапа экспериментов, посвященных этому вопросу, было установлено, что нитроглицерин и другие препараты этой группы вмешиваются в процессы нервной регуляции кровообращения сердца. В частности, было установлено, что нитроглицерин подавляет рефлекторное сужение коронарных сосудов в ответ на раздражение афферентных нервов. Кроме того, нитроглицерин угнетает рефлекторные ответы в нижнем сердечном симпатическом нерве, проявляя при этом избирательность в отношении разрядов, вызванных раздражением С-волокон афферентных нервов (рис. 61). Как известно, по медленнопроводящим С-волокам в центральную нервную систему поступают сигналы боли. На этом основании можно полагать, что нитриты и нитраты обладают не только спазмолитическим действием, но имеют еще и анальгетические свойства. Последнее обстоятельство необходимо учитывать при объяснении их эффективности для лечения приступов стенокардии.

Из клинических наблюдений известно, что нитриты способны устранять ряд симптомов, связанных с возбуждением симпатической нервной системы. В специальных экспериментах Э. А. Бендикова (1964), Э. А. Бендикова и Н. Б. Высоцкая (1968) установили, что нитроглицерин способен устранять нейрогенные спазмы сосудов сердца и сопутствующее повышение содержания катехоламинов в миокарде при введении хлорида калия в боковую желудочек мозга (рис. 62). Эти данные явились основанием для предположения об участии центральных адренергических процессов в механизме положительного действия нитроглицерина на венозное кровообращение. Высказанное предположение получило подтверждение в результатах нескольких серий опытов. Прежде всего было установлено, что угнетающее влияние нитроглицерина на вазомоторные рефлексы не проявляется в условиях истощения резерпином лабильных запасов моноаминов. Далее оказалось, что в период развития максимального депримирующего эффекта нитроглицерина в спинномозговой жидкости появляется норадреналин (спектрофлуорометрическое определение), который в нормальных условиях практически отсутствует. Взятая в этот период времени спинномозговая жидкость начинает приобретать симпатомиметические свойства, которые значительно возрастают в условиях

Рис. 62. Влияние нитроглицерина на содержание катехоламинов в боковой желудочек мозга. Предварительное изучение на в ствс 60-70% эффекта сост. юнов, Т. М.

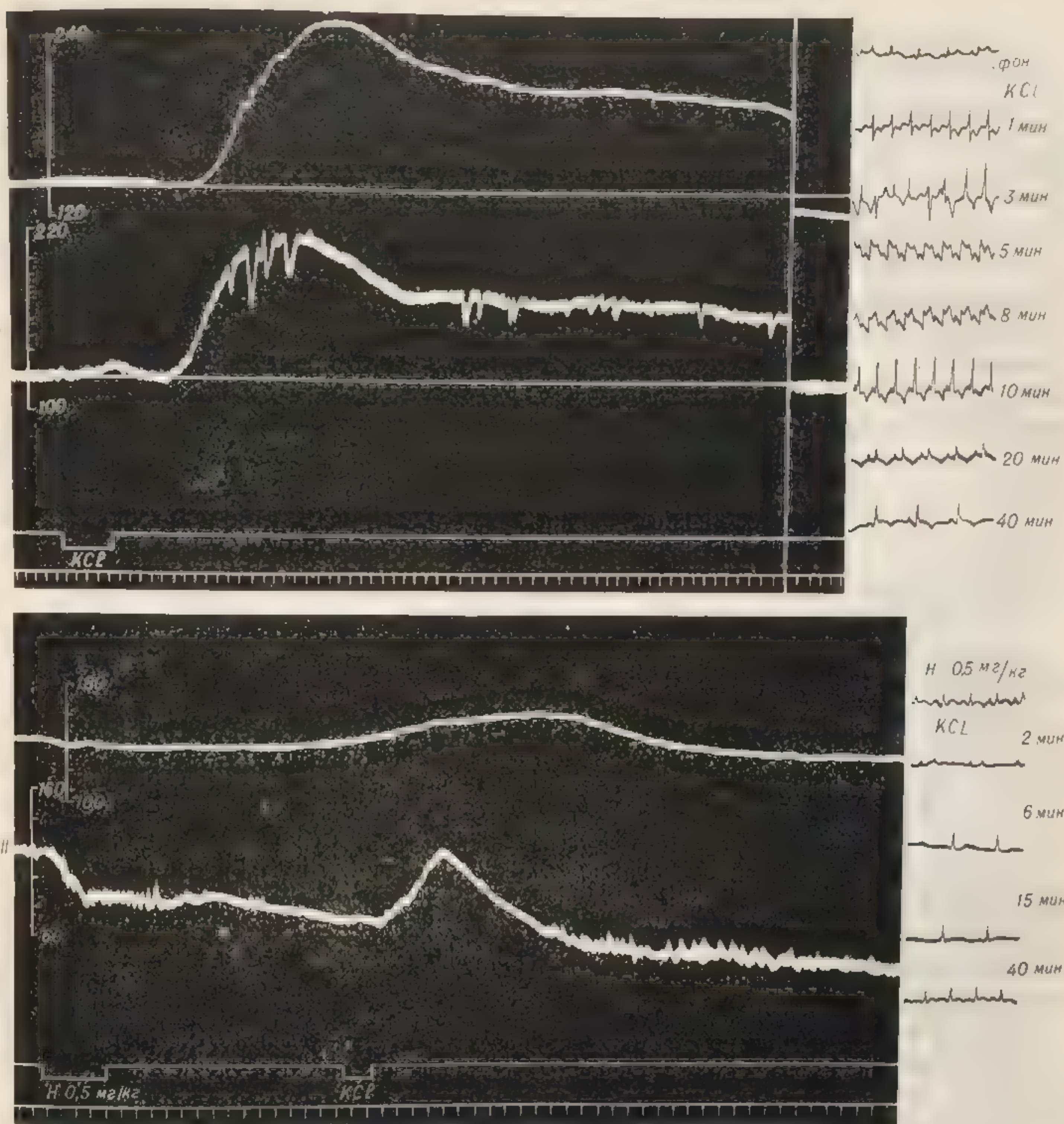


Рис. 62. Предупреждение нитроглицерином спазма венечных сосудов, вызванного введением хлорида калия в боковой желудочек мозга (Э. А. Бендиков, 1964). Слева сверху вниз: резистограмма коронарных сосудов, артериальное давление, отметка введения веществ, отметка времени. На верхней кимограмме (I) — контрольная реакция при введении KCl в боковой желудочек мозга, на нижней (II) — предупреждение нитроглицерином (0,5 мг/кг) спазма венечных сосудов. Справа ЭКГ во II стандартном отведении.

предварительного введения пирогаллола, инактивирующего КОМТ. При изучении влияния нитроглицерина на суммарный уровень норадреналина в стволе мозга было обнаружено его существенное понижение (на 60—70%) через 30 минут после введения препарата. Длительность эффекта составляла 4—4½ часа (Н. В. Каверина, Н. Б. Высоцкая, Ю. Б. Розонов, Т. М. Шугина, 1967). Так как максимальное снижение уровня но-

радреналина развивается через 30 минут после введения нитроглицерина, а его угнетающее влияние на изученные рефлекторные реакции наступает через 5—10 минут, можно думать, что именно этот период характеризуется перераспределением моноаминов с возможным преобладанием их свободных форм. Такой взгляд подтверждают изложенные выше результаты экспериментов, продемонстрировавшие увеличение содержания свободного норадреналина в спинномозговой жидкости в период максимального угнетающего действия нитроглицерина на вазомоторные рефлексы. Таким образом, под влиянием нитроглицерина происходит высвобождение из тканевых депо катехоламинов, которые и оказывают депримирующее влияние на центры регуляции кровообращения. Этот механизм играет, по-видимому, наиболее важную роль в проявлении особой эффективности нитритов и нитратов при стенокардии. Можно также полагать, что эффективность этих средств зависит в большей степени от их влияния на центральную регуляцию коронарного кровообращения, чем от их миотропного спазмолитического действия.

Здесь следует отметить, что впервые центральный компонент в сосудорасширяющем эффекте нитритов и нитратов показал М. П. Николаев (1929). В опытах с перфузией сосудов уха с сохраненной иннервацией он наблюдал расширение этих сосудов при введении амилнитрита или нитроглицерина в организм животного.

Обобщая приведенные данные, можно полагать, что механизм центрального действия нескольких групп фармакологических веществ, способных приводить к угнетению симпатического и соответственно вазомоторного тонуса сосудов, связан с их влиянием на обмен биогенных моноаминов. В основе проявления этого эффекта, по-видимому, лежат процессы, способствующие увеличению в мозговой ткани свободных функционально-активных форм моноаминов. Эффекты веществ различных групп имеют ряд отличий, выражающихся в неодинаковой динамике их развития, длительности, фазности действия. Этот аспект вопроса требует, естественно, специального изучения. Можно лишь полагать, что указанные различия обусловлены особенностями влияния веществ на разные звенья обмена моноаминов (высвобождение из клетки, механизм обратного транспорта и пр.).

Что касается вопроса о том, какова природа угнетающего влияния самих катехоламинов на симпатический тонус и какие центральные структуры ответственны за возникновение этого эффекта, то В. Г. Бутузов и Э. А. Бендигов (1969) установили, что характер эффектов, вызываемых норадреналином и дофа, зависит от доз этих веществ. Оказалось, что при значительном снижении доз адреналина и норадреналина от 1 мг до 5—10 мкг (при введении в желудочки мозга), а дофа от 40 мг/кг до 200—400 мкг/кг (внутривенно) изменяется характер их влияния на симпатический тонус и вазомоторные рефлексы. Вместо обычного угнетающего эффекта указанные вещества вызывают усиление тонической и рефлекторной активности в симпатических нервах и увеличение вазомоторных рефлексов. При этом рефлекторный разряд на импульсы афферентных С-волокон возникает в ответ на меньшее число раздражающих стимулов. Эти данные совпадают с нашими наблюдениями, свидетельствующими

о способности катехоламинов в малых дозах облегчать суммационную способность центральной нервной системы у ненаркотизированных животных (В. В. Закусов, 1969).

Таким образом, в зависимости от применяемых доз катехоламины могут оказывать как возбуждающее, так и угнетающее влияние на симпатический тонус и вазомоторные рефлексы. В соответствии с этим следующие серии опытов были посвящены вопросу о том, с воздействием на какие структуры мозга связан тот или иной характер влияния катехоламинов на симпатический тонус. Оказалось, что катехоламины в указанных выше малых дозах в опытах на децеребрированных животных не оказывают стимулирующего эффекта. При использовании их в средних дозах (дофа 40 мг/кг) у децеребрированных животных возникает двухфазный эффект: кратковременное усиление тонической активности и рефлекторных ответов в симпатических нервах сменяется их длительным угнетением. Такую же динамику имеют изменения вазомоторных рефлексов. Длительность и интенсивность угнетения тонической активности и рефлекторных разрядов в симпатических нервах в условиях децеребрации выражены более значительно, чем у животных с интактным мозгом. Опыты следующей серии, проведенные на спинальных животных, позволили установить, что катехоламины вне зависимости от применяемых доз не приводят к развитию свойственного им в нормальных условиях угнетающего влияния на симпатический тонус.

Суммируя результаты этих серий опытов, можно прежде всего прийти к заключению, что катехоламины оказывают весьма сложное и многогранное влияние на центральные процессы, осуществляющие регуляцию кровообращения. Будучи введены в малых дозах, они, по-видимому, воздействуют на наиболее чувствительные к ним супрабульбарные, возможно, гипоталамические структуры, ответственные за осуществление сосудодвигательных рефлексов. Такой взгляд подтверждают наблюдения об отсутствии стимулирующего влияния катехоламинов на симпатический тонус и вазомоторные рефлексы в опытах на децеребрированных животных. Угнетающее влияние катехоламинов на симпатический тонус, возникающее при введении их в средних и больших дозах, связано, по-видимому, с активацией структур среднего и продолговатого мозга, осуществляющих ретикуло-спинальное торможение. К этим структурам прежде всего относится вентромедиальная ретикулярная формация, оказывающая тормозное нисходящее влияние как на соматические, так и на сосудодвигательные рефлексы (Magoun и Rhines, 1946; Tolle et al., 1959; Cote et al., 1963; Alderson и Downman, 1966).

Закономерность высказанного предположения о роли ретикуло-спинального торможения в осуществлении угнетающего влияния катехоламинов на симпатический тонус и вазомоторные рефлексы подтверждают приведенные выше данные об усилении угнетающего влияния катехоламинов в условиях децеребрации и об отсутствии этого эффекта в опытах на спинальных животных.

Сопоставляя представленные факты об участии катехоламинов в развитии эффектов нейролептиков, антидепрессантов, анальгетиков, психостимуляторов, можно сделать вывод, что адренергический компонент не-

сомненно имеет существенное значение в механизме действия многих из указанных веществ. Однако адренергический механизм действия веществ перечисленных категорий не может рассматриваться как универсальный. По этому поводу можно привести ряд аргументов. Как было отмечено выше, эффекты некоторых нейролептиков (аминазин, мепазин) и психостимуляторов (кофеин), по-видимому, могут реализоваться без участия катехоламинов. Вещества с разным типом действия, например морфин и фенамин, оказывают сходное влияние на метаболизм катехоламинов, понижая их содержание в мозговой ткани. Адреналин и норадреналин оказывают одинаковое влияние на некоторые эффекты нейролептических и анальгетических веществ, значительно отличающихся по профилю действия. Например, адреналин и норадреналин в дозах 0,1 мкг/кг и меньше ослабляют влияние нейролептиков и анальгетиков на суммацию импульсов в нервных центрах, а в больших дозах усиливают это влияние. Как известно, по влиянию на метаболизм катехоламинов кокаин и имипрамин имеют сходство, т. е. затрудняют обратный транспорт свободного норадреналина из синаптической щели в терминали аксона через пресинаптическую мембрану. Между тем по спектру фармакологического действия они имеют мало сходства.

Уместно отметить, что, как было описано Maupert и Klingman (1962), содержание норадреналина в головном мозге может изменяться не только под влиянием фармакологических веществ, но также при физических воздействиях на организм, например, при охлаждении или электрическом раздражении. Между прочим, при этих условиях хлорпромазин и фенobarбитал препятствуют развитию указанного эффекта, а морфин даже в больших дозах такой способностью не обладает.

Таким образом, в механизме действия нейролептиков, антидепрессантов, анальгетиков, психостимуляторов адренергический компонент имеет место в той или иной степени. Однако изменения в адренергических структурах под влиянием этих веществ надо считать общей реакцией организма на воздействие определенных химических соединений. Во всяком случае избирательность и специфичность их действия зависят не от этого.

ЛИТЕРАТУРА

- Бендиков Э. А. Влияние амизила, ипразида и нитроглицерина на коронарное кровообращение в условиях экспериментальных спазмов сосудов сердца. Фармакол. и токсикол., 1964, 6, 695.
- Бендиков Э. А., Высоцкая Н. Б. Об антиадренергическом действии нитроглицерина и ипразида в условиях нейрогенного повреждения миокарда. Фармакол. и токсикол., 1968, 31, 174.
- Буров Ю. В., Раевский К. С. Влияние «больших транквилизаторов» на активацию ЭЭГ бодрствующего кролика, вызванную 1-3,4-диоксифенилаланином (ДОФА). Фармакол. и токсикол., 1968, 3, 1, 387.
- Бутузов В. Г., Бендиков Э. А. О центральных механизмах, определяющих характер влияния катехоламинов на симпатический тонус и вазомоторные рефлексy. Фармакол. и токсикол., 1969, 32, 533.
- Высоцкая Н. Б., Каверина Н. Т., Мирзоян Р. С., Розонов Ю. Б. Влияние ингибиторов моноаминоксидазы на содержание катехоламинов в различных отделах мозга кошек. Фармакол. и токсикол., 1967, 30, 289.

- Высоцкая Н. Б., Шаров П. А., Шугина Т. М. Значение норадреналина в механизме действия психотропных средств. Бюлл. exper. биол., 1968, 10, 54.
- Высоцкая Н. Б., Шугина Т. М. Содержание катехоламинов в стволе мозга белых крыс и седативный эффект некоторых транквилизаторов. Фармакол. и токсикол., 1967, 30, 553.
- Высоцкая Н. Б., Порфирьева Р. П., Воробьева В. М. Влияние аминазина и трифтазина на содержание норадреналина и АТФ в надосадочной и гранулярной фракциях ствола мозга. Фармакол. и токсикол., 1971, 34, 401.
- Делл П. Ретикулярная формация ствола мозга. Под ред. Джаспера. М., 1962.
- Закусов В. В. Роль симпатической нервной системы в изменении субординационных отношений в центральной нервной системе при действии морфина. Фармакол. и токсикол., 1946, 9, 1, 8.
- Закусов В. В. Адренергический компонент в действии анальгетиков. Фармакол. и токсикол., 1969, 32, 131.
- Каверина Н. В. Фармакология коронарного кровообращения. М., 1963.
- Каверина Н. В. О фармакологических воздействиях на нервную регуляцию коронарного кровообращения. Вестн. АМН СССР, 1966, 4, 9.
- Каверина Н. В., Мирзоян Р. С., Розонов Ю. Б. К механизму действия ингибиторов моноаминоксидазы на нервную регуляцию коронарного кровообращения. Фармакол. и токсикол., 1965, 28, 689.
- Каверина Н. В., Розонов Ю. Б. Рефлекторные ответы в сердечных симпатических нервах и их изменения под влиянием морфина. Бюлл. exper. биол., 1966, 2, 60.
- Каверина Н. В., Бендиков Э. А., Митрофанов В. С., Розонов Ю. Б. Новые данные о механизме действия нитритов на коронарное кровообращение. Кардиология, 1967а, 6, 87.
- Каверина Н. В., Высоцкая Н. Б., Розонов Ю. Б., Шугина Т. М. О связи центрального действия нитроглицерина с обменом моноаминов мозга. Бюлл. exper. биол., 1967б, 6, 51.
- Каверина Н. В., Мирзоян Р. С., Розонов Ю. Б. Значение центральных моноаминергических механизмов в действии фармакологических веществ на рефлекторные реакции сердца. Бюлл. exper. биол., 1967в, 6, 59.
- Каверина Н. В., Бендиков Э. А., Розонов Ю. Б. Значение центральных адренергических процессов в механизме действия нитроглицерина на симпатический тонус и вазомоторные рефлексы. Бюлл. exper. биол., 1969, 12, 51.
- Николаев М. П. Опыты на изолированных ушах кроликов с сохраненной центральной иннервацией. Русск. физиол. ж., 1929, 12, 449.
- Орбели Л. А. Лекции по физиологии нервной системы. Л., 1935.
- Острейко О. П. Влияние морфина на суммационную способность центральной нервной системы при возбуждении симпатической нервной системы. Фармакол. и токсикол., 1948, 11, 6, 11.
- Раевский К. С. Влияние резерпина на анальгетическое действие морфина и промедола. Фармакол. и токсикол., 1969, 32, 134.
- Раевский К. С. Центральные адренергические процессы и анальгетический эффект морфиноподобных веществ. В кн.: Фармакология моноаминергических процессов. М., 1971, с. 238.
- Розонов Ю. Б. К механизму центрального действия резерпина на тоническую и рефлекторную активность симпатической нервной системы. Фармакол. и токсикол., 1967, 30, 530.
- Тонких А. В. Гипоталамо-гипофизарная область и регуляция физиологических функций организма. Л., 1968.
- Чичканов Г. Г. О центральном влиянии октадина на биоэлектрическую активность в симпатических нервах сердца и вазомоторные рефлексы. Фармакол. и токсикол., 1969, 32, 20.
- Шаров П. А. Влияние стимуляторов центральной нервной системы на двигательную активность крыс и содержание норадреналина в стволе головного мозга. Фармакол. и токсикол., 1967, 30, 535.
- Aldersson A. M., Downman C. B. B. Supraspinal inhibition of thoracic reflexes of somatic and visceral origin. Arch. ital. Biol., 1966, 104, 3, 309.

- Axelrod J. Enzymatic formation of adrenaline and other catecholamines from monophenols. *Science*, 1963, 140, 499.
- Axelrod J. Methylation reactions in the formation and metabolism of catecholamines and other biogenic amines. *Pharmacol. Rev.*, 1966, 18, 1, 95.
- Axelrod J., Whitby L. G., Hertting G. Effect of psychotropic drugs on the uptake of H^3 norepinephrine by tissues. *Science*, 1961, 133, 383.
- Baird J. R. C., Lewis J. J. The effects of cocaine, amphetamine and some amphetamine-like compounds on the in vivo levels of non adrenaline and dopamine in the rat brain. *Biochem. Pharmacol.*, 1964, 13, 1475.
- Bein H. J. Med. Press, 1965, 75.
- Blaschko H. The specific action of l-dopa decarboxylase. *J. Physiol.*, 1939, 96, 50.
- Blaschko H. Metabolism of epinephrine and norepinephrine. *Pharmacol. Rev.*, 1954, 6, 23.
- Bonvallet M. P., Dell P., Hiebel G. Tonus sympathique et activite electrique centrale. *J. Physiol. (Paris)*, 1953, 45, 46.
- Bonvallet M., Dell P., Hiebel G. Tonus sympathique et activite electrique corticale. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1954, 6, 119.
- Bonvallet M., Hugelin A., Dell P. Milieu interieur et activite automatique des cellules reticulaires mesencephaliques. *J. Physiol. (Paris)*, 1956, 48, 403.
- Bonvallet M., Fugazza J., Solier M. Variations de la teneur en adrenaline et noradrenaline des surrenales et du cerveau avant et apres travail musculaire. Action de l'amphetamine. *C. R. Soc. Biol.*, 1962, 156, 1258.
- Bradley P. B., Mollica A. The effect of adrenaline and acetylcholine on single unit activity in the reticular formation of the decerebrate cat. *Arch. ital. Biol.*, 1958, 96, 168.
- Carlsson A. The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system. *Pharmacol. Rev.*, 1959, 11, 490.
- Carlsson A. Functional significance of drug-induced changes in brain monoamine levels. In: *Progress in brain research*. Amsterdam, 1964, 8, 9.
- Carlsson A. Pharmacological depletion of catecholamines stores. *Pharmacol. Rev.*, 1966a, 18, 541.
- Carlsson A. Physiological and pharmacological release of monoamines in the central nervous system. In: *Mechanism of release of biogenic amines*. New York — London, 1966b, p. 331.
- Carlsson A., Falck B., Hillarp N. A. Cellular localization of brain monoamines. *Acta Physiol. scand.*, 1962, 56, Suppl. 196.
- Carlsson A., Falck B., Fuxe K., Hillarp N. A. Cellular localization of monoamines in the spinal cord. *Acta Physiol. scand.*, 1964, 60, 112.
- Carlsson A., Hillarp N. A., Waldeck B. Analysis of the Mg^{++} -ATP dependent storage mechanism in the amine granules of the adrenal medulla. *Acta Physiol. scand.*, 1963, 59, Suppl. 215, 1.
- Carlsson A., Waldeck B. Mechanism of amine transport in the cell membranes of the adrenergic nerves. *Acta Pharmacol. et Toxicol.*, 1965a, 22, 293.
- Carlsson A., Waldeck B. Inhibition of H^3 -metanaminol uptake by antidepressive and related agents. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1965b, 17, 243.
- Cass Rosemary, Spriggs T. L. B. Tissue amine levels and sympathetic blockade after guanethidine and bretylium. *Brit. J. Pharmacol.*, 1961, 17, 442.
- Charpentier J. Etude neuro-pharmacologique et electrophysiologique du comportement a la douleur chez le rat. Paris, 1965.
- Colville J., Chaplin Elizabeth. Sympatomimetics as analgetics: effects of methoxamine, methamphetamine, metarminol and norepinephrine. *Life Sciences*, 1964, 3, 315.
- Coote J. H., Downman C. B. B., Prout B. J. Supraspinal inhibition of a cutaneous vasoconstrictor reflex. *J. Physiol.*, 1963, 166, 239.
- Costa E., Brodie B. B. Concept of the neurochemical transducer as an organized molecular unit at sympathetic nerve endings. *Progress in brain research*. Biogenic amines. Elsevier. Amsterdam, 1964, 8, 168.
- Costa E., Gessa G. L., Kuntzman K., Brodie B. B. A differential action of reserpine on brain dopamine stores in rabbit. *Life Sci.*, 1962, 11, 599.
- Dahlstrom A., Fuxe K. Evidence for the existence of monoamine containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. *Acta Physiol. scand.*, 1964, 62, Suppl. 232, 5.

- Dahlstrom A., Fuxe K. Evidence for the existence of monoamine neurons in the central nervous system. II. Experimentally induced changes in the interneuronal levels of bulbospinal system. *Acta Physiol. scand.*, 1965, 64, Suppl. 247, 7.
- Dahlstrom A., Fuxe K., Hamberger B., Hokfelt T. Uptake and storage of catecholamines in rabbit brain after chronic reserpine treatment. *J. Pharm. Pharmac.*, 1967, 19, 345.
- Dell P., Bonvallet M., Hugelin A. Tonus sympathique, adrenaline et controle reticulaire de la motricite spinale. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1954, 6, 599.
- Dureman J., Scholander T. The reactivation of EEG arousal to auditory stimuli through adrenaline. *Acta Soc. Med. upsalien*, 1956, 61, 280.
- Elliott T. R. The action of adrenaline. *J. Physiol. Lond.*, 1905, 32, 401—467.
- Elliott T. R. The control of the suprarenal glands by the splanchnic nerves. *J. Physiol.*, 1912, 44, 374.
- Emele J. F., Shaman J. E., Warren M. R. Analgesic activity of monoamine oxidase inhibitors. *Fed. Proc.*, 1959, 18, 387.
- Euler von U. S. Twenty years of noradrenaline. *Pharmacol. Rev.*, 1966, 18, 1, 29.
- Euler von U. S., Lishajko F. Effect of reserpine on the release of catecholamines from insulated nerve and chromaffin cell granules. *Acta physiol. scand.*, 1961, 52, 137.
- Everett G. M. In: *Neuro-psychopharmacology*. Amsterdam, 1961, 2, 419.
- Feldberg W. A pharmacological approach to the brain from its inner and outer surface. London, 1963.
- Frankenhaeuser Marianne, Jarpe Gundla, Matell G. Effects of intravenous infusions of adrenaline and noradrenaline on certain psychological and physiological function. *Acta physiol. scand.*, 1961, 51, 175.
- Giarman N. H., Freedman D. X., Schanberg S. M. In: *Progress in Brain Research, Biogenic Amines*. Amsterdam, 1964, 8, 72.
- Glowinski J., Baldessarini R. J. Metabolism of norepinephrine in the central nervous system. *Pharmacol. Rev.*, 1966, 18, 1201.
- Goldstein M., Contrera J. F. The inhibition of norepinephrine and epinephrine synthesis. *Biochem. Pharmacol.*, 1961, 7, 77.
- Goodman L. S., Gilman A. *The pharmacological basis of therapeutics*. New York, 1965, p. 569.
- Green H., Sawyer J. L. Interacellular distribution of norepinephrine in rat brain. 1. Effect of reserpine and the monoamineoxydase inhibitors, trans-2-phenylcyclopropylamine and 1-isonicotinyl-2-isopropyl hydrazine. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1960, 129, 243.
- Grunden L. R. Action of introcerebroventricular epinephrine on gross behavior, locomotor activity and hexobarbital sleepin times in rats. *Int. J. Neuropharmac.*, 1969, 8, 573.
- Gunne L. M. Noradrenaline and adrenaline in the rat brain during acute and chronic morphine administration and during withdrawal. *Nature*, 1959, 184, 1950.
- Haffner F. Experimentelle Prüfung schmerzstillender Mittel. *Dtsch. med. Wschr.*, 1929, 55, 731.
- Haggendal J., Lindqvist M. Behavior and monoamine levels during Long-Term administration of reserpine to Rabbits. *Acta Physiol. scand.*, 1963, 57, 431.
- Haggendal J., Lindqvist M. Disclosure of labile monoamine fractions in brain and their correlation to behavior. *Acta physiol. scand.*, 1964, 60, 351.
- Hanson L. C. F. Evidence that the central action of l-amphetamine is mediated via catecholamines. *Psychopharmacologia*, 1967, 10, 289.
- Hertting G., Axelrod J., Whitby L. G. Effect of drugs on the uptake and metabolism of H^3 -norepinephrine. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1961, 134, 146.
- Hillarp N. A. Different pools of catecholamines stored in the adrenal medulla. *Acta Physiol. scand.*, 1960, 50, 8.
- Hillarp N. A., Fuxe K., Dahlstrom A. Central monoamine neurons. In: *Mechanisms of release of biogenic amines*. New York — London, 1966, p. 31.
- Holtz P., Heise R. Fermentativer Abbau von l-Dioxyphenylalanin (Dopa) durch Niere. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1938, 191, 87.
- Hornyxiewicz O. Dopamine (3-hydroxytyramine) and brain function. *Pharmacol. Rev.*, 1966, 18, 925.

- Iversen L. L. The uptake and storage of noradrenaline in sympathetic nerves. Cambridge, 1967.
- Johannesson T., Woods L. A. Analgesic action and brain and plasma levels of morphine and codeine in morphine tolerant, codeine tolerant and non-tolerant rats. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 1964, 21, 381.
- Johnson E. S., Roberts M. H. T., Sobieszek A., Straughan D. W. Noradrenaline sensitive cells in cat cerebral cortex. *Int. J. Neuropharmac.*, 1969, 8, 549.
- Kopin T. J. Storage and metabolism of catecholamines: the role of monoamine oxidase. *Pharmacol. Rev.*, 1964, 16, 179.
- Leimdorfer A. The action of sympathomimetic amines on the central nervous system and the blood sugar: relation on chemical structure to mechanism of action. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1950, 98, 62.
- Leimdorfer A., Arana R., Hack M. Hyperglycemia induced by the action of adrenalin on the central nervous system. *Am. J. Physiol.*, 1947, 150, 588.
- Longo V. G., Silvestrini B. Action of eserine and amphetamine on the electrical activity of the rabbit brain. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1957, 120, 160.
- Magoun H. W., Rhines R. An inhibitions mechanism in the bulbar reticular formation. *J. Neurophysiol.*, 1946, 9, 165.
- Malcolm J. L., Saraiva P., Spear Phyllis J. Cholinergic and adrenergic inhibition in the rat cerebral cortex. *Int. J. Neuropharmacol.*, 1967, 6, 509.
- Marrazzi A. S. The central inhibitory action of adrenaline and related compounds. *Fed. Proc.*, 1948, 2, 33.
- Marrazzi A. S. Some indications of cerebral humoral mechanisms. *Science*, 1953, 118, 367.
- Marrazzi A. S. Inhibition as a determinant of synaptic and behavioral patterns. *Ann. New York Acad. Sci.*, 1961, 92, 3, 990.
- Maynert E. W. Some aspects of the comparative pharmacology of morphine. *Fed. Proc.*, 1967, 26, 1111.
- Maynert E. W., Klingman Gerda J. Tolerance to morphine. I. Effects on catecholamines in the brain and adrenal glands. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1962, 135, 285.
- Maynert E. W., Klingman Gerda J., Hideko K. Kaji. Tolerance to morphine. II. Lack of effects on brain 5-hydroxytryptamine and γ -aminobutyric acid. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1962, 435, 296.
- Maynert E. W., Levi R. Stress-induced release of brain norepinephrine and its inhibition by drugs. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1964, 143, 90.
- Milosevic M. P. Effect of adrenaline on the analgesic response of mice to morphine and related drugs. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1955, 104, 50.
- Monnier M. Actions électrophysiologiques des stimulents du système nerveux central. I. Systèmes adrenergiques, cholinergiques et serotoninique. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1960, 124, 28.
- Muschol E., Vogt M. The action of reserpine on the peripheral sympathetic system. *J. Physiol.*, 1958, 141, 132.
- Pohle W., Matthies H. Über die Wechselwirkungen zwischen Morphin und biogenen Aminen bei der Beeinflussung einer bedingten Fluchtreaktion der Ratte. *Acta Biol. med. germ.*, 1966, 17, 644.
- Pulver R., Exer R., Herrmann B. Einige Wirkungen des N-3(Dimethylamino-propyl)-iminodibenzyl-HCl und seiner Metabolite auf den Stoffwechsel von Neurohormonen. *Arzneimittel-Forsch.*, 1960, 7, 530.
- Quinn G. P., Brodie B. B., Shore P. A. Drug-induced release of norepinephrine in cat brain. *J. Pharmacol.*, 1958, 122, 63A.
- Radouco-Thomas S., Radouco-Thomas C., Le Breton E. Action de la noradrenaline et de la reserpine sur l'analgesie experimentale. *Arch. Exp. Pharm. Path.*, 1957a, 232, 259.
- Radouco-Thomas S., Radouco-Thomas C., Le Breton E. Action de la Noradrenaline et de la Reserpine sur l'Analgesie experimentale (b). *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 1957b, 232, 279.
- Radouco-Thomas C., Nosal Gl., Radouco-Thomas S. On the experimental pain threshold in animals. In: *The assessment of pain in man and animals*. London, 1962.
- Rothballer A. B. Studies on the adrenaline-sensitive component of the reticular activating system. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1956, 8, 603.

- Rothballer A. B. The effect of phenoslephrine, methamphetamine, cocaine, and serotonin upon the adrenaline — sensitive component of the reticular activations system. *Electroenceph. clin. Neurophysiol.*, 1957, 9, 409.
- Rothballer A. B. The effects of catecholamines on the central nervous system. *Pharmacol. Rev.*, 1959, 11, 494.
- Sanan S. Vogt Marthe Effect of drugs on the noradrenaline content of brain and peripheral tissues and its significance. *Brit. J. Pharmacol.*, 1962, 18, 1, 109.
- Schaumann W. Beeinflussung der analgetischen Wirkung des Morphins durch Reserpin. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1958, 235, 1.
- Schneider J. A. Antagonism of the reserpine to morphine analgesia in mice. *Pros. Soc. exp. Biol. Med.*, 1954, 87, 3, 614.
- Schneider J. A., McArthur Maria. Potentiation Action of Ibogaine on morphine Analgesia. *Experientia*, 1956, 12, 323.
- Schildkraut J. J. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Amer. J. Psych.*, 1965, 122, 509.
- Sigg E. B., Caprio G., Schneider J. A. Synergism of amines and antagonism of Reserpine to Morphine analgesia. *Proc. Soc. exp. Biol. a Med.*, 1958, 97, 97.
- Sulser F., Dingell J. V. On the role of adrenergic mechanism in the mode of action of tricyclic antidepressants. In: *Antidepressant drugs of non-MAO inhibitor type*. Washington, 1966.
- Sulser F., Watt J., Brodie B. B. On the mechanism of antidepressant action of imipramine-like drugs. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1962, 96, 279.
- Sulser F., Bickel M. H., Brodie B. B. The action of demethylimipramine in counteracting sedation and cholinergic effects of reserpine-like drugs. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1964, 144, 321.
- Takagi H., Takashima T., Kimura K. Antagonism of the analgesic effect of morphine in mice by Tetrabenzine and Reserpine. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1964, 149, 484.
- Tardos L., Jobbagyi Zs. Wirkung von reserpin auf den effekt der analgetiker. *Acta Physiol. hung.*, 1958, 13, 172.
- Tolle A., Feldman S., Clemente C. D. Effects of bulbar stimulation and decerebration on visceral afferent responses in the spinal cord. *Am. J. Physiol.*, 1959, 196, 674.
- Tripod J., Gross F. Unterschiedliche Beeinflussung der analgetischen und der erregenden Wirkung von Morphin durch zentral dämpfende Pharmaka. *Helvet. Physiol. Pharm. Acta*, 1957, 15, 1, 105.
- Udenfriend S. Tyrosine hydroxylase. *Pharmacol. Rev.*, 1966, 18, 1, 43.
- Verri R. A., Graeff F. G., Corrado A. P. Effect of reserpine and α -phenylmethyl-tyrosine on morphine analgesia. *Int. J. Neuropharmacol.*, 1968, 7, 283.
- Vogt Marthe. The concentration of sympathin in different parts of the central nervous system under normal conditions and after the administration of drugs. *J. Physiol. (Lond.)*, 1954, 123, 451.
- Vogt Marthe. Catecholamines in brain. *Pharmacol. rev.*, 1959, 11, 483.
- Vogt Marthe. Les amines biogenes du systeme nerveux. *Actualites Pharmacologiques*, 1963, 16, 155.
- Weil-Malherbe H., Posner H. S., Bowles G. R. Changes in the concentration and intracellular distribution of brain catecholamines; the effects of reserpines, α -phenylisopropylhydrazine, pyrogallol and 3,4-dihydroxyphenylalanine, alone and in combination. *J. Pharmacol.*, 1961, 132, 3, 278.
- Woolf G., Mac Donald A. D. The evaluation of the analgesic action of pethidine hydrochloride (demerol). *J. Pharmacol. exp. Therap.*, 1944, 80, 300.

Имеются основания для предположения, что передача возбуждения в некоторых синапсах центральной нервной системы осуществляется посредством холинергических механизмов, и можно думать, что ацетилхолин является медиатором синаптической передачи в некоторых структурах головного мозга. Наиболее убедительными в этом отношении надо признать следующие аргументы.

1. Присутствие ацетилхолина в мозговой ткани. В особенно значительных количествах он содержится в моторной коре, в некоторых таламических и гипоталамических ядрах, миндале, гиппокампе, хвостом тела, мозжечке, передних рогах спинного мозга и во многих других структурах центральной нервной системы.

2. Выделение ацетилхолина в центральной нервной системе.

3. Образование ацетилхолина в центральной нервной системе путем ацетилирования холина холинацетилазой.

4. Наличие в мозговой ткани ацетилхолинэстеразы, вызывающей гидролитическое расщепление ацетилхолина с освобождением холина и уксусной кислоты.

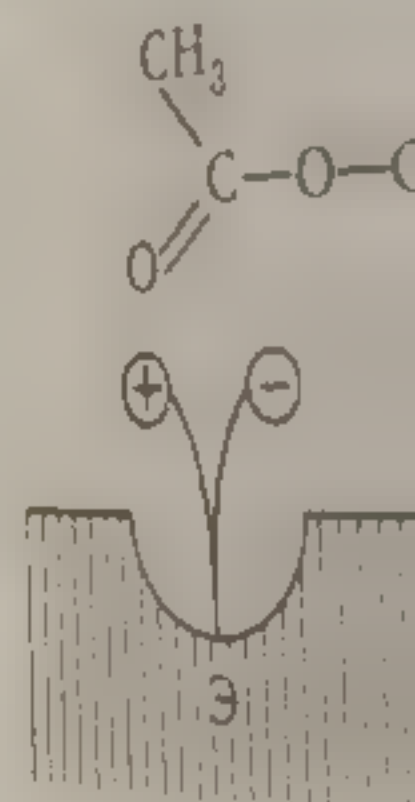
5. Усиление центрального действия ацетилхолина ингибиторами ацетилхолинэстеразы.

Изучение синаптической передачи возбуждения в нервных центрах в отличие от периферических структур нервной системы представляет значительные методические трудности. Однако в последнее время были получены новые доказательства нейро-гуморальной функции ацетилхолина в некоторых структурах центральной нервной системы (Koelle, 1954, 1962; Michaelson, 1967). Электронномикроскопическими, гистохимическими и автордиографическими методами в некоторых центральных нейронах были обнаружены все компоненты холинергической медиации: ацетилхолин (в везикулах диаметром 400 Å), холинацетилаза — фермент, обеспечивающий перенос ацетильной группы с ацетилкоэнзима А на холин, ацетилхолинэстераза — фермент, разрушающий ацетилхолин.

Функции ацетилхолина в центральной нервной системе посвящено большое количество исследований, и эта проблема нашла отражение в специальных обзорах (Feldberg, 1954; Kurokawa et al., 1963; Koelle, 1963, 1965; Votava, 1966, 1967; Ehrenpreis, 1967; McCance, Phillis, 1968; Karczmar, 1967, 1969).

Ацетилхолинэстераза обнаружена у всех позвоночных и большинства беспозвоночных. Принято различать два вида ацетилхолинэстеразы: истинную, или специфическую, находящуюся в нервной ткани, а также в

эритроцитах, и ложную.
Механизм действия
фосфатаи энзимом
ный радикал анионно
холина, содержащую
энзима образует ковал
группы эфира. Этог к
бождением холина и
рует с водой, образуя
мент (Koelle, 1965).
Взаимодействие ац
и холинэстеразы под
(1970) и может быть



Обозначения:
ХР — холиноре
ХЭ — холинэст
А — анионный
Э — эстеразы

Путем снижения
ной степени усилен
ингибиторов ацетилх
но разделить на тр
щие обратимое по
алкалоид калабар
алкалоид подавлени
многочисленные ф
пилфторфосфат, те
факол; 3) прочие
эфир, хлороформ,
текодин, кодеин,
многие другие.
рядом авторов
ществ с деприми
коре головного м
деятельности — п
Elliott et al., 195

Механизм действия ацетилхолинэстеразы в общих чертах сводится к фиксации энзимом молекулы ацетилхолина с двух сторон: карбоксильный радикал анионной части энзима связывает катионную часть ацетилхолина, содержащую атом азота, а эстеразная, электронофильная часть энзима образует ковалентную связь с атомом углерода карбоксильной группы эфира. Этот комплекс субстрата с энзимом расщепляется с освобождением холина и эстеразной части энзима. Последняя быстро реагирует с водой, образуя уксусную кислоту, и регенерирует в активный фермент (Koelle, 1965).

The figure shows two chemical structures and their corresponding adsorption models on a surface. The left structure is trimethylammonium ethyl ester, $\text{CH}_3\text{C(=O)OCH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$. Below it, a surface model shows a cationic site (marked with a \oplus) and an anionic site (marked with a \ominus) interacting with the molecule. The right structure is the zwitterionic form, $\text{CH}_3\text{C(=O)O}^-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$. Below it, a surface model shows a cationic site (marked with a \oplus) and an anionic site (marked with a \ominus) interacting with the molecule. The labels XP and $\text{X}\ominus$ are present under the respective models.

Э — эстеразный центр ХЭ и эстерофильный центр ХР.

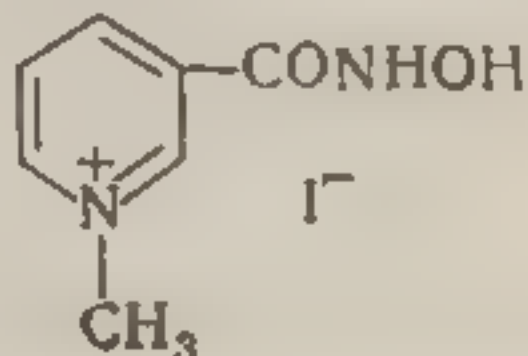
Рядом авторов показано, что при действии наркотиков и других веществ с депримирующим типом действия содержание ацетилхолина в коре головного мозга повышается, а при действии стимуляторов нервной деятельности — понижается (Tobias et al., 1946; Richter, Crossland, 1949; деятельность — понижается (Tobias et al., 1946; Richter, Crossland, 1949; Elliott et al., 1950; Crossland, Merrick, 1954; Wolfgrann, 1954; Pepeu, Gi-

arman, 1960; Giarman, Pepeu, 1962, 1964; Malhotra, Pundlik, 1965; Richter Judith, Goldstein, 1970).

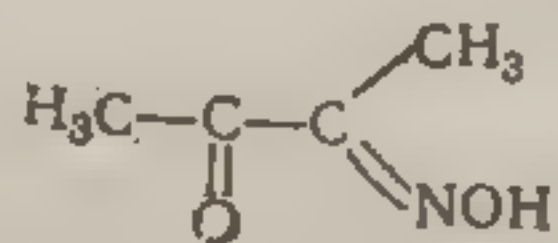
М. Я. Михельсон (1948) высказал предположение, что наркоз связан с накоплением ацетилхолина в центральных холинергических синапсах вследствие подавления активности ацетилхолинэстеразы.

Благодаря методу газовой хроматографии стало возможным определять содержание ацетилхолина в тканях химическим путем. При этом было обнаружено, что атропин в малых дозах снижает уровень ацетилхолина в мозге и предупреждает его повышение ингибиторами холинэстеразы. Однако атропин не препятствует повышению содержания ацетилхолина в мозге под влиянием барбитуратов (Holmstedt, 1970).

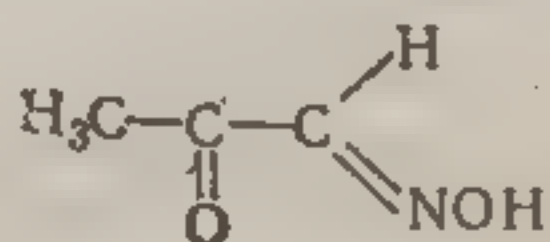
Активность ацетилхолинэстеразы может быть восстановлена с помощью реактиваторов. Первыми соединениями такого рода оказались гидроксилламин и холин. Однако для реактивации холинэстераз в целом организме эти вещества не пригодны, так как для достижения нужного эффекта их необходимо применять из-за недостаточной активности в огромных дозах. В связи с этим были предприняты попытки получить более эффективные препараты. Известно несколько категорий таких средств. Из них наибольший практический интерес представляют гидроксамовые кислоты и оксимы. Типичным представителем препаратов первой группы является метилйодид никотингидроксамовой кислоты (НГАМ):



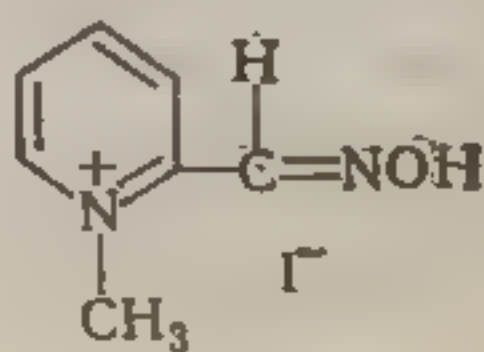
Производные гидроксамовой кислоты большого практического значения не приобрели, так как более эффективными реактиваторами холинэстеразы оказались соединения из класса оксимов. Первым представителем этой группы был диацетилмоноксим (ДАМ):



Затем были получены другие оксокетоксимы, а также α-оксоальдоксимы, например моноизонитрозоацетон (МИНА):



Далее были синтезированы пиридиновые альдоксимы, в том числе 2-пиридинальдоксим — метилйодид (2-ПАМ, пралидоксим, протопан):



Кроме того, были
1,3-бис-пиридин-4-ал
рокси (тримедокси

HON=CH—

а также бис-4-оксим
рида, т. е. токсогони

HON=CH—

Из всех перечисле
в терапевтической п
лее активные и малс

Механизм действ
освобождении актив
Точнее процесс ре

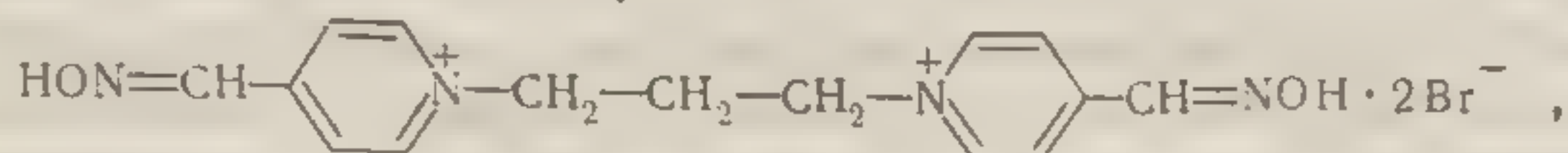
вании ингибировани
тиватора на атом ф
этого механизма мо
угольников (1970).
Вещества, способ
ские синапсы, так ж
синапсы, по типу де
миметики, среди ко
пу ингибиторов аце
ветствии с мускари
разделяют на м- и н
ние надо признать
вать м- и н-холинол

ПОДГРУППА АЦЕТИ

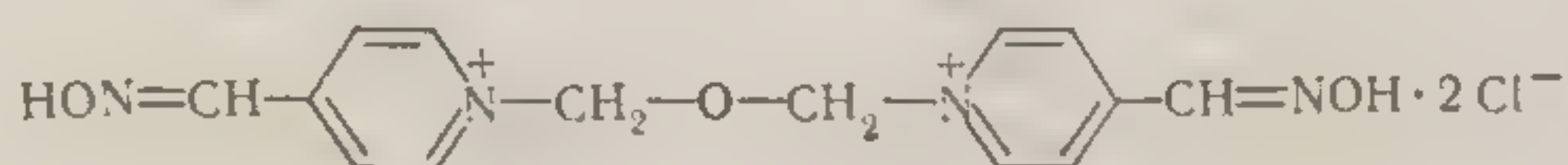
Ацетилхолин:

По химической п
эфир аминспирта
тканях позвоночны
растениях.

Кроме того, были найдены биспиридиновые диоксими, например 1,3-бис-пиридин-4-альдоксин — пропандибромид, т. е. ТМБ-4 или дипироксим (тримедоксим):



а также бис-4-оксиминопиридиний-(N)-метилового эфира — дихлоргидрида, т. е. токсогонин (одидоксим):



Из всех перечисленных выше препаратов наибольшее распространение в терапевтической практике получили дипироксим и токсогонин как более активные и мало токсичные.

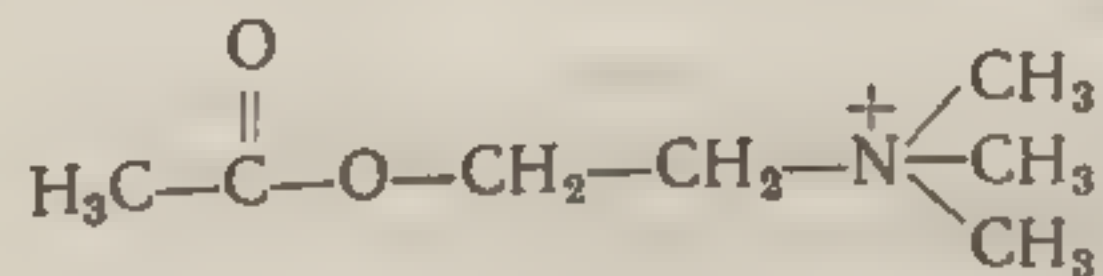
Механизм действия реактиваторов ацетилхолинэстеразы состоит в освобождении активной части фермента (Hobbiger, 1963).

Точнее процесс реактивации холинэстеразы состоит в дефосфорилировании ингибированного ФОС фермента в результате воздействия реактиватора на атом фосфора фосфорильной группы. Подробное описание этого механизма можно найти в монографии С. М. Голикова и С. Д. Заугольников (1970).

Вещества, способные оказывать влияние на центральные холинергические синапсы, так же как влияющие на периферические холинергические синапсы, по типу действия принято разделять на две группы: 1) холиномиметики, среди которых различают подгруппу ацетилхолина и подгруппу ингибиторов ацетилхолинэстеразы; 2) холинолитики, которые в соответствии с мускарино- и никотиночувствительными синапсами иногда разделяют на м- и н-холинолитики (П. П. Денисенко, 1965), хотя это деление надо признать условным, так как во многих случаях дифференцировать м- и н-холинолитики не удастся.

ПОДГРУППА АЦЕТИЛХОЛИНА

Ацетилхолин:



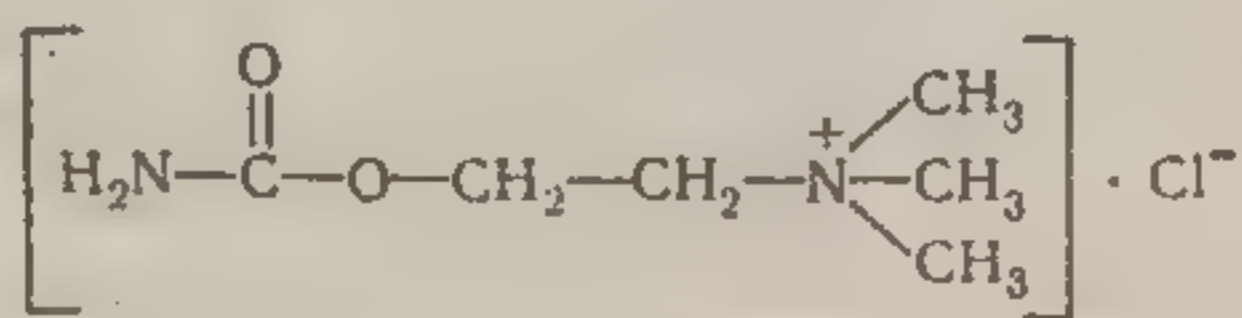
По химической природе ацетилхолин представляет собой сложный эфир аминок спирта холина и уксусной кислоты. Он содержится во всех тканях позвоночных и беспозвоночных животных, а также в некоторых растениях.

При резорбтивном действии ацетилхолин вызывает изменение физиологических функций, которые возникают при возбуждении всех холинергических структур. В действии ацетилхолина по предложению Dale (1914) принято различать два вида: мускариноподобное, соответствующее эффектам раздражения парасимпатических нервов сердца, гладких мышц, желез и снимаемое атропином, и также никотиноподобное, выражающееся возбуждением вегетативных ганглиев надпочечных желез, каротидных клубочков, скелетных мышц, снимаемое никотином и больших дозах и полностью проявляющееся после атропинизации. В центральной нервной системе имеются холинорецепторы обоих видов.

Действие экзогенного (фармакологического) ацетилхолина не идентично действию физиологического, т. е. образующегося в организме и принимающего участие в синаптической передаче возбуждения в центральной нервной системе, вегетативных ганглиях, в холинергических синапсах гладкой и поперечнополосатой мускулатуры, желез. Надо учитывать, что при внутривенном введении ацетилхолин как соединение, содержащее четвертичный азот, плохо проникает в центральную нервную систему и поэтому его центральные эффекты при таком пути введения мало выражены. Для воздействия им на мозговые структуры используют разнообразные методические приемы: топическую аппликацию, микроинъекции, электрофорез, введение в мозговые желудочки, внутрикаротидные инъекции. При этом надо иметь в виду, что ацетилхолин обладает широким спектром действия и вызываемые им изменения многих физиологических функций могут отражаться на нервной деятельности.

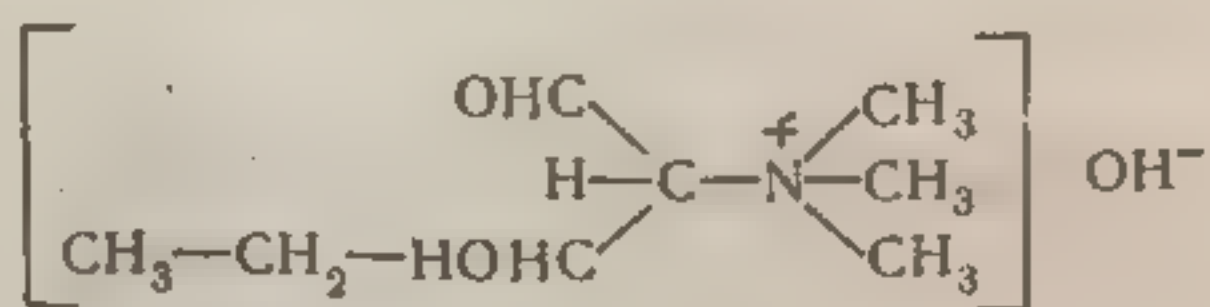
При непосредственном воздействии на многие структуры головного мозга ацетилхолин вызывает изменения ЭЭГ, различные поведенческие и вегетативные реакции.

Карбахолин:



По химическому строению и фармакологическим свойствам карбахолин близок к ацетилхолину, но оказывает более продолжительное действие, так как не гидролизруется ацетилхолинэстеразой.

Мускарин — алкалоид, содержащийся в грибах мухоморах (*Amanita muscaria* L):



Оказывает избирательное возбуждающее действие на периферические мускариночувствительные холинорецепторы. Центральный эффект мускарина выражен слабо, так как он содержит четвертичный азот и поэто-

плохо проникает
Waser, 1961).
Никотин — алкалоид (см. L):

Оказывает избирательное действие на рецепторы, т. е. на центральную нервную систему, вегетативные ганглии. В действии никотина, которая характерна для действия в никотиновых рецепторах, наблюдается угнетение (1948).

Ареколин — алкалоид (см. catecha L):

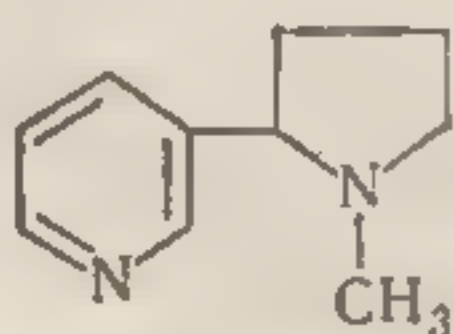
Обладает сильным действием на центральную нервную систему. См. Bovet-Nitti, 1948.
Пилокарпин — алкалоид (см. folius Jaborandi):

По фармакологическим свойствам Бенза...

По фармакологическим свойствам (В. П. Калашников):

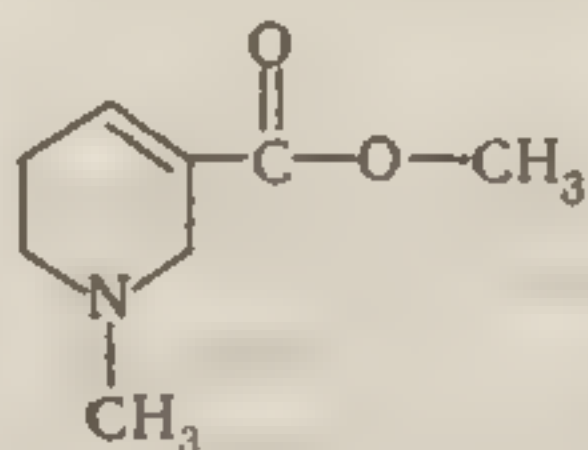
му плохо проникает через гемато-энцефалический барьер (Fuhner, 1923; Waser, 1961).

Никотин — алкалоид, содержащийся в листьях табака (*Nicotiana tabacum* L.):



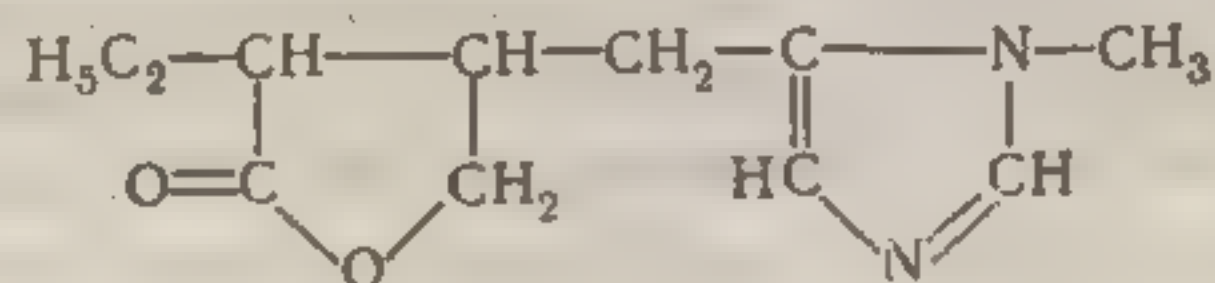
Оказывает избирательное действие на чувствительные к нему холино-рецепторы, т. е. н-холинорецепторы, расположенные в центральной нервной системе, вегетативных ганглиях и нервно-мышечных синапсах. В действии никотина на н-холинорецепторы различают две фазы: первую, которая характеризуется облегчением холинергической передачи возбуждения в никотиночувствительных синапсах, и вторую, при которой наблюдается угнетение этой передачи (Dixon, 1924; Bovet, Bovet-Nitti, 1948).

Ареколин — алкалоид, содержащийся в плодах ореховой пальмы (*Areca catecha* L.):



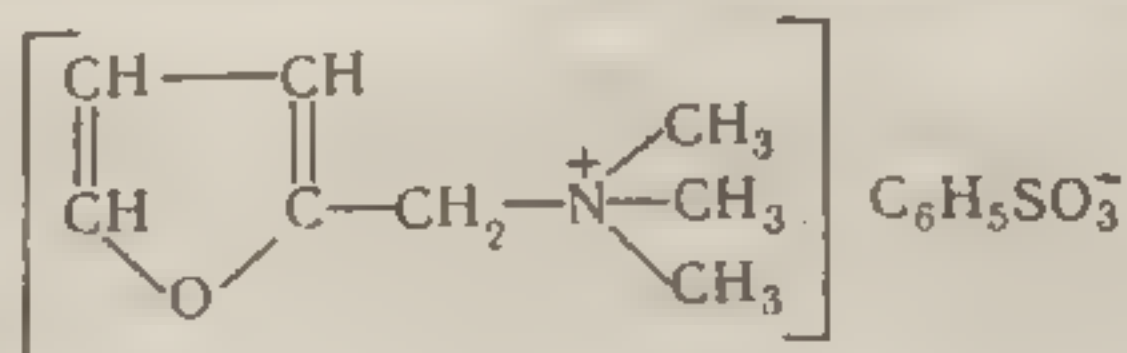
Обладает сильным мускариноподобным (м-холиномиметическим) и слабым никотиноподобным (н-холиномиметическим) действием. Его центральный эффект проявляется гиперкинезом и судорогами (Bovet, Bovet-Nitti, 1948).

Пилокарпин — алкалоид, содержащийся в листьях *Pilocarpus Pennatifolius* Jaborandi: синтез его осуществлен Н. А. Преображенским.



По фармакологическим свойствам пилокарпин является м-холиномиметическим веществом (Bovet, Bovet-Nitti, 1948).

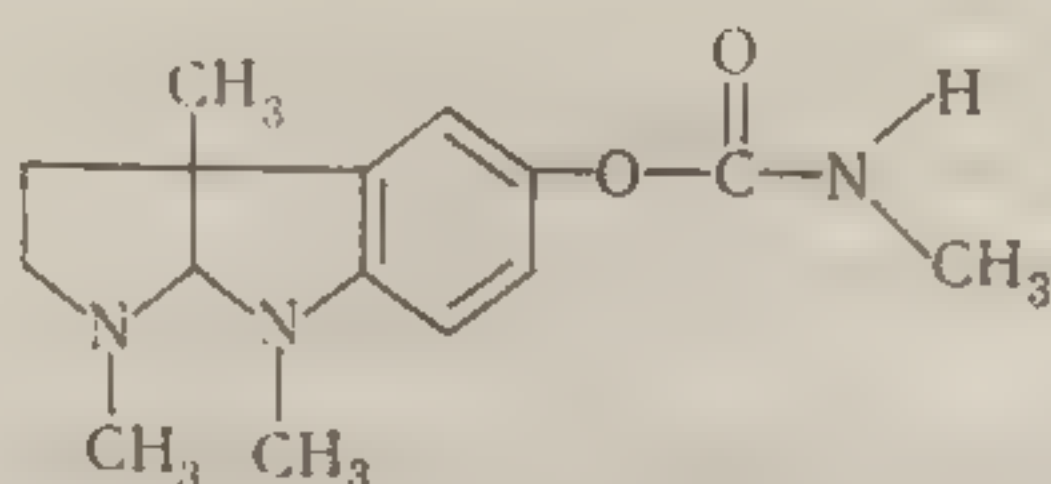
Бензамон — фурфурилтриметиламмоний-бензосульфат:



По фармакологическому действию бензамон близок к пилокарпину (В. П. Калашников, 1957).

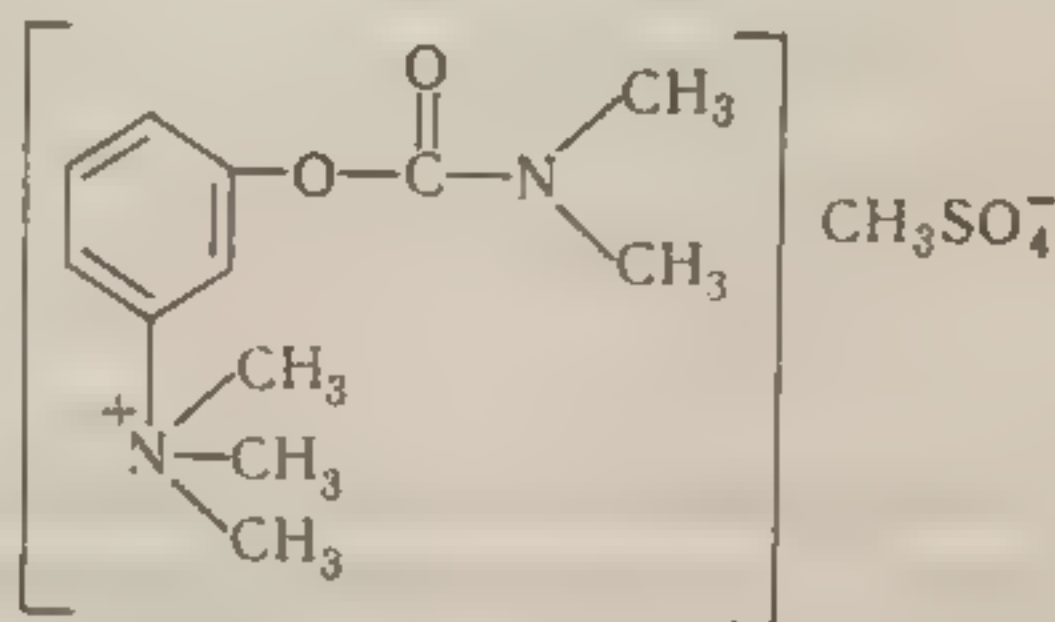
ПОДГРУППА АНТИАЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗНЫХ ВЕЩЕСТВ

Физостигмин — алкалоид, содержащийся в семенах *Physostigma venenosum*; по химическому строению относится к классу индолов.



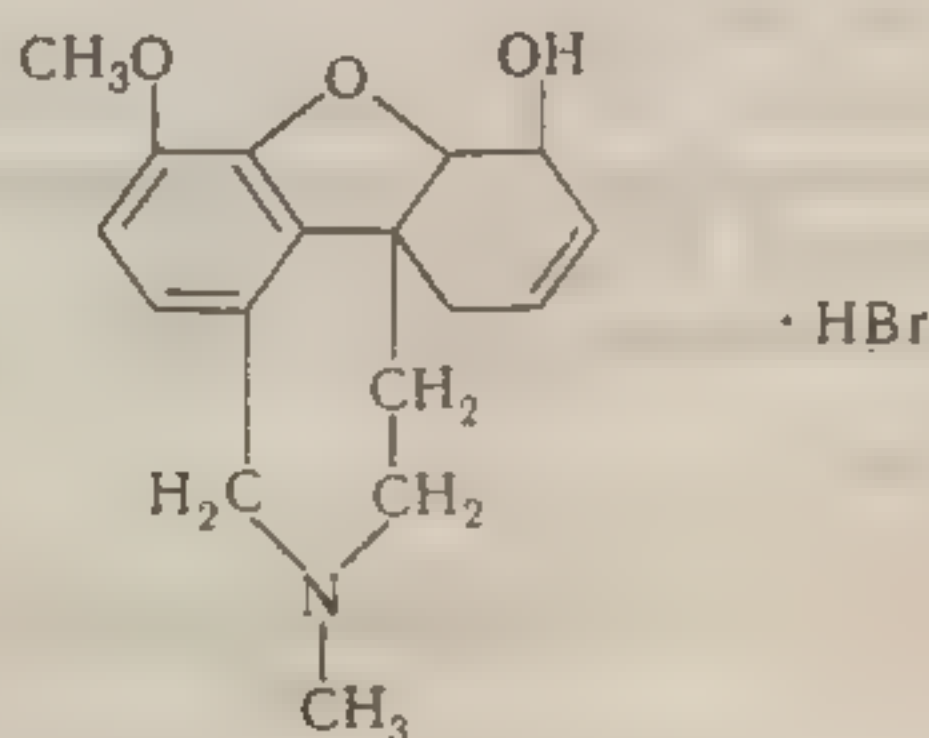
Физостигмин (или эзерин) обладает выраженным антиацетилхолинэстеразным действием, т. е. понижает активность ацетилхолинэстеразы и тем самым предохраняет ацетилхолин от гидролитического расщепления. В связи с этим действие эндогенно образующегося ацетилхолина усиливается, что проявляется соответствующими эффектами. Кроме влияния на ацетилхолинэстеразу, физостигмин оказывает непосредственное действие на многие ткани (миокард, нервная ткань) (Koelle, 1965).

Прозерин — N- (м-диметилкарбамоил-оксифенил) - N, N, N-триметил-аммоний-метилсульфат:



Прозерин является синтетическим антиацетилхолинэстеразным препаратом. Будучи четвертичным аммониевым соединением, прозерин плохо проникает в центральную нервную систему и оказывает действие главным образом на периферические холинергические синапсы (Koelle, 1965).

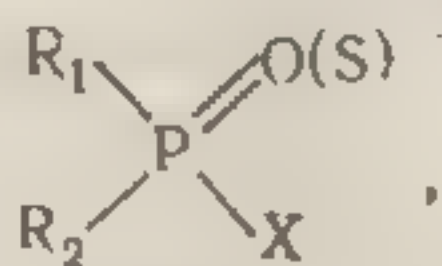
Галантамин — алкалоид, содержащийся в разных видах подснежника — *Galanthus Woronowi*, *Galanthus nivalis* var. *gracilis*.



Являясь сильным ингибитором ацетилхолинэстеразы, галантамин по фармакологическому действию имеет сходство с физостигмином. Галантамин легко проникает через гемато-энцефалический барьер и оказывает

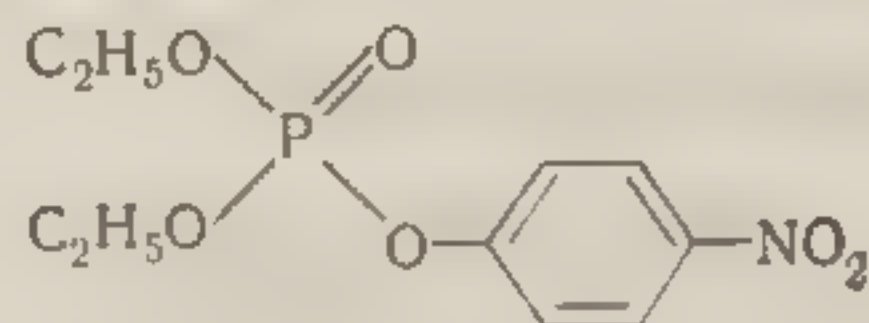
влияние на центральные холинергические структуры (М. Д. Машковский и Р. П. Кругликова-Львова, 1951).

Наиболее активными антиацетилхолинэстеразными веществами являются фосфорорганические соединения, вызывающие необратимое подавление энзима. Для этих соединений характерна следующая общая формула строения:



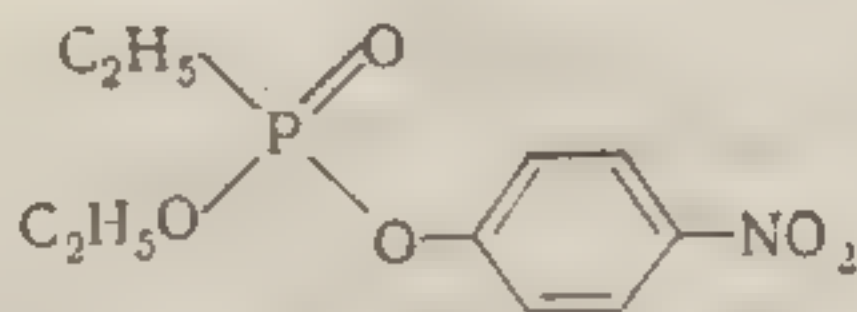
где R_1 и R_2 могут быть разные радикалы (алкогольные, фенильные, меркаптаны, амиды, алкильные, арильные); X может быть фтор, хлор, паранитрофенол, фосфат, цианид, тиоцианат, карбоксил, фенокси- или тиофеноксигруппа (Holmstedt, 1959, 1967).

Фосфакол — *p*-нитрофениловый эфир диэтилфосфорной кислоты:



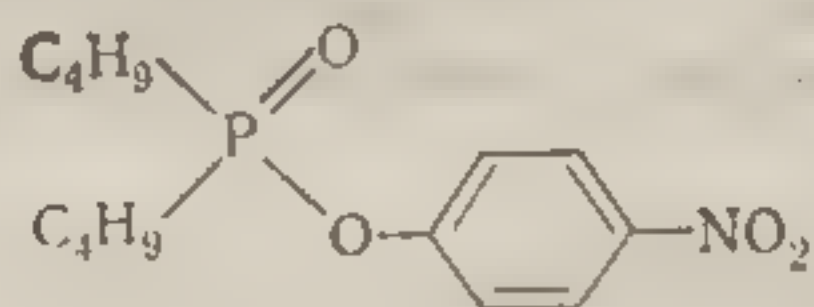
Вызывает необратимую инактивацию ацетилхолинэстеразы и по активности в этом отношении значительно превосходит физостигмин и прозерин. Действие фосфакола продолжается много часов, так как для восстановления исходного уровня ацетилхолинэстеразы требуется длительное время.

Армин — этиловый, *p*-нитрофениловый эфир этилфосфиновой кислоты:



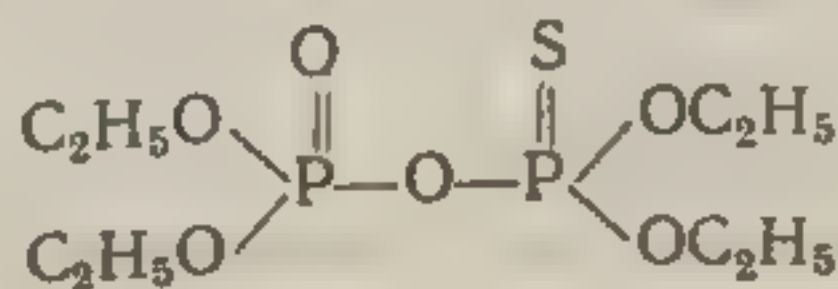
По фармакологическим свойствам близок к фосфаколу, но превосходит его по активности (М. А. Алуф, 1955).

Нибуфин — *p*-нитрофениловый эфир ди-*n*-бутилфосфиновой кислоты:



По химическому строению и фармакологическому действию нибуфин близок к фосфаколу и армину.

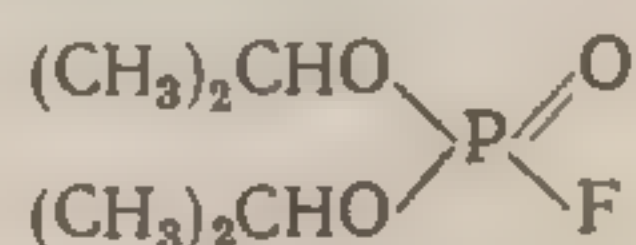
Пирофос — тетраэтиловый эфир монотиопирофосфорной кислоты:



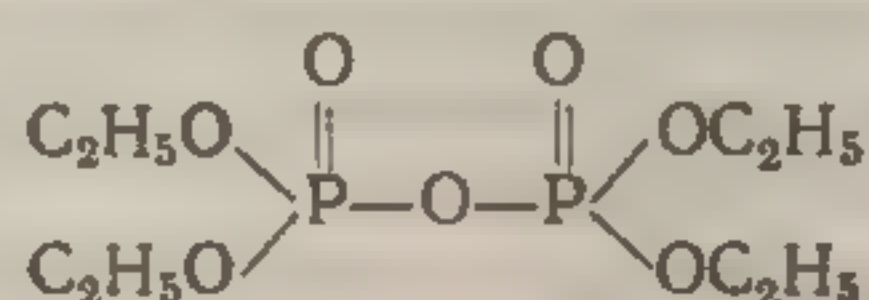
По действию на организм пирфос имеет сходство с фосфаколом и армином. Некоторые соединения этой группы обладают исключительно высокой токсичностью. Одни из них (ДФФ, ТЭПФ) используются в токсикологических исследованиях, другие (зарин, табун, зоман), по данным зарубежных авторов, являются боевыми отравляющими веществами.

Приводим формулы названных выше соединений:

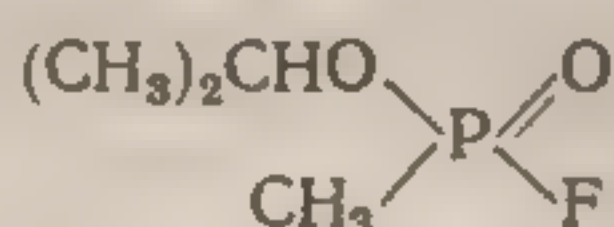
ДФФ — диизопропилфторфосфат:



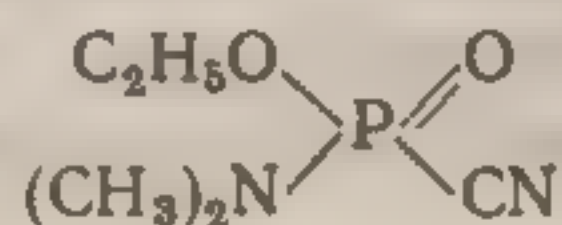
ТЭПФ — тетраэтилпирфосфат:



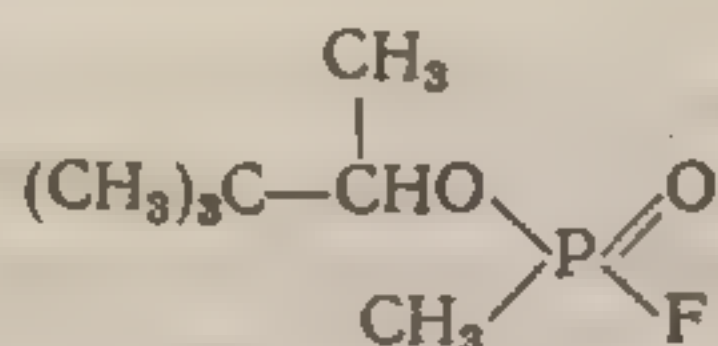
Зарин — изопропил-метилфторфосфат:



Табун — этил-N-диметилфосфорамидоцианидат:

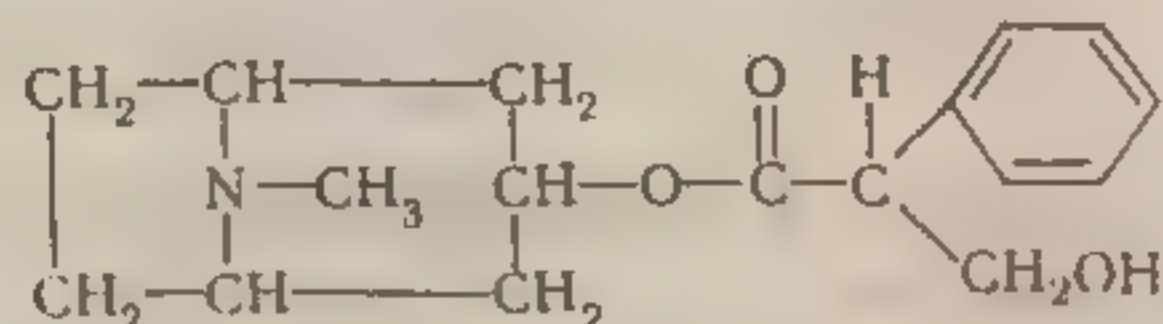


Зоман — пинаколил-метилфторфосфат:



ХОЛИНОЛИТИКИ

Атропин — алкалоид, содержащийся в красавке (*Atropa Belladonna* L.), белене (*Hyoscyamus niger* L.), дурмане (*Datura stramonium* L.) и некоторых других видах растений семейства пасленовых (*Solanaceae*).



Химически атропин представляет собой тропиновый эфир d, 1-троповой кислоты.

По фармакологическим свойствам атропин является типичным м-холинолитическим веществом, на н-холинорецепторы он влияет слабо. На-

ряд с перифер
ет центральны
но стимулирует
двигательное
1966; Albanus,
других холино
добным действе
Скополамин
ке, белене и ду

По химическ
эфир скопина
следнему, скоп
также вызывае
от атропина н
щее влияние, в

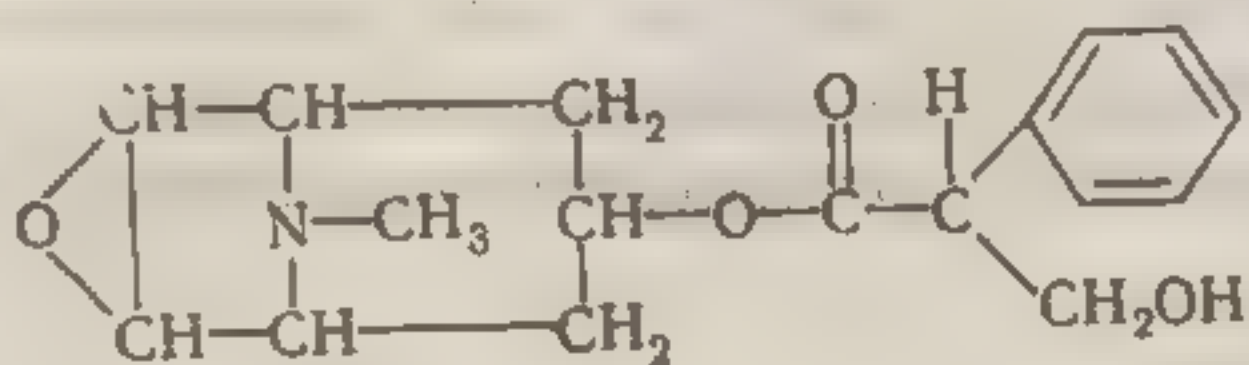
Дифацил —
уксусной кисло

Обладает пе
ем, а также
(С. С. Либерма
Апрофен — г
пропионовой к

Является го
дород у α-угле
дает перифери
оказывает так
ношении он пр
1957).

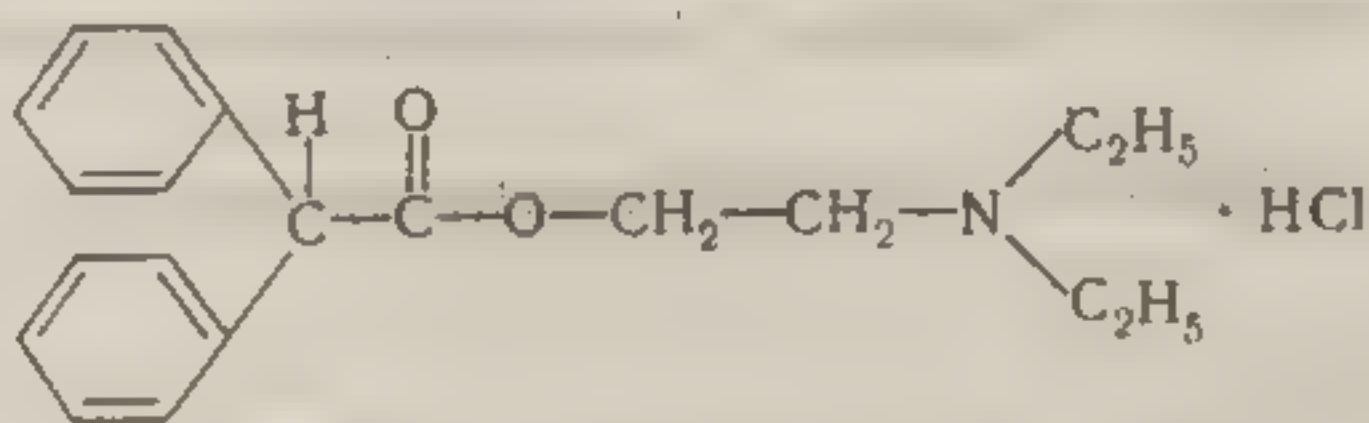
ряду с периферическим м-холинолитическим действием атропин оказывает центральный холинолитический эффект. Кроме того, он непосредственно стимулирует деятельность коры головного мозга и может вызывать двигательное и психическое возбуждение с изменением ЭЭГ (Longo, 1966; Albanus, 1970). Атропин является антагонистом ацетилхолина и других холиномиметиков, обладающих преимущественно мускариноподобным действием.

Скополамин — алкалоид, содержащийся вместе с атропином в красавке, белене и дурмане.



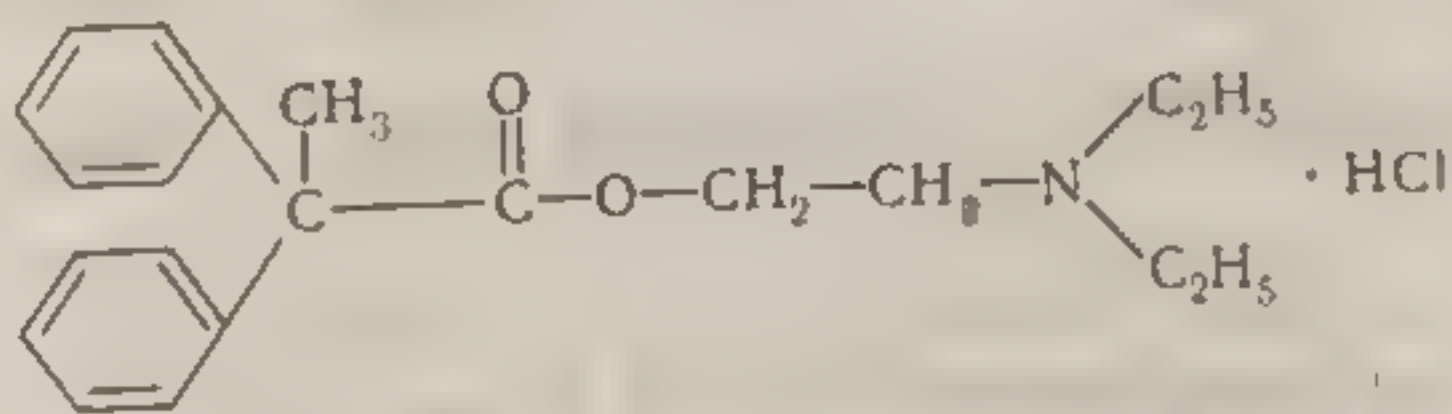
По химическому строению скополамин представляет собой сложный эфир скопина и троповой кислоты, т. е. близок к атропину. Подобно последнему, скополамин парализует периферические холинорецепторы, а также вызывает центральные холинолитические эффекты, но в отличие от атропина на центральную нервную систему оказывает депримирующее влияние, в частности снижает двигательную активность.

Дифацил — гидрохлорид-2-диэтиламиноэтилового эфира 1, 1-дифенилуксусной кислоты:



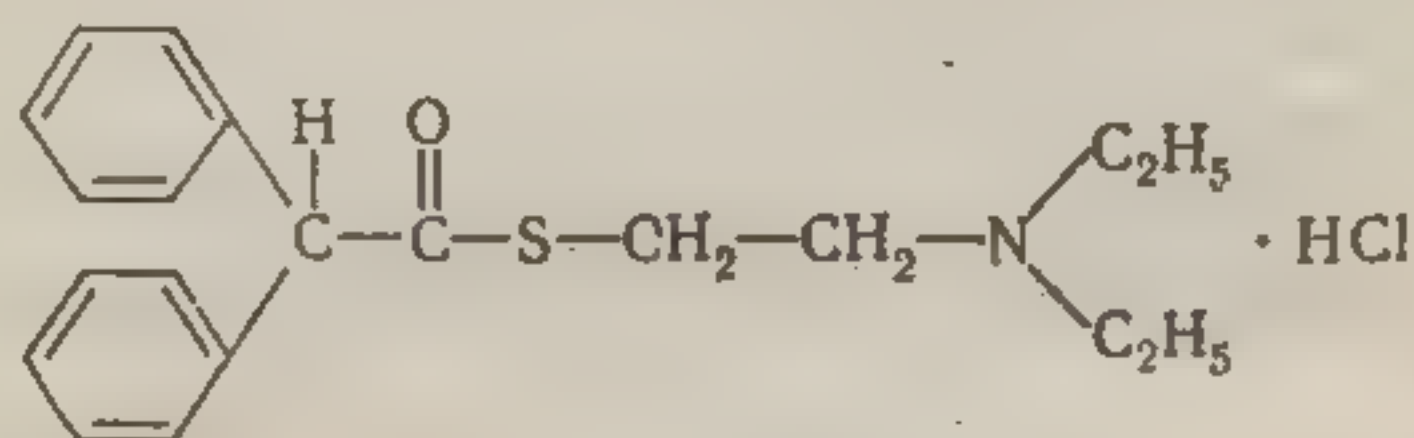
Обладает периферическим и центральным холинолитическим действием, а также спазмолитическими и анестезирующими свойствами (С. С. Либерман, 1950; Т. Н. Томилина, 1950).

Апрофен — гидрохлорид-2-диэтиламиноэтилового эфира 1, 1-дифенилпропионовой кислоты:



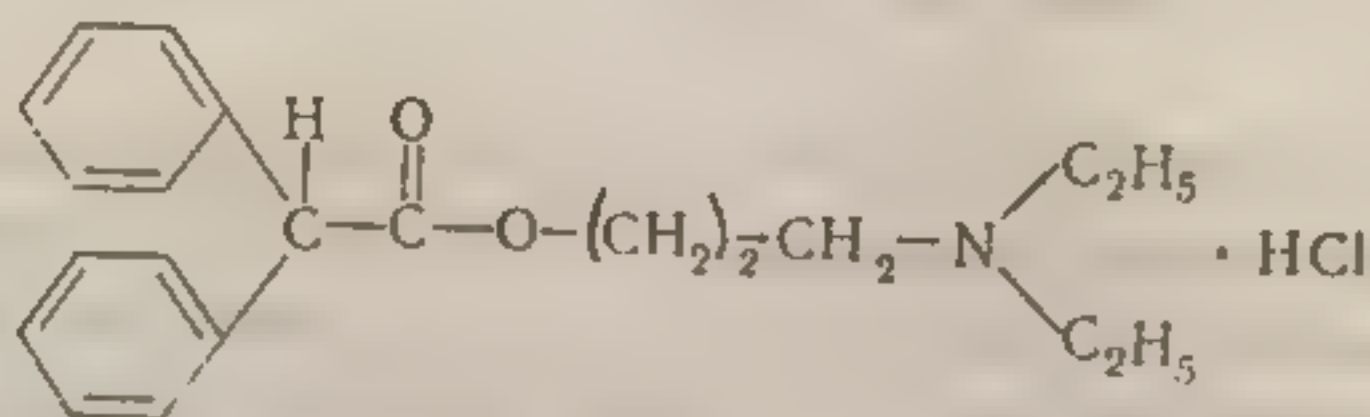
Является гомологом дифацила, от которого он отличается тем, что водород у α-углерода заменен в его молекуле на метильный радикал. Обладает периферическим и центральным холинолитическими свойствами и дает периферическим и центральным холинолитическим свойствам и оказывает также спазмолитическое действие. По активности в этом отношении он превосходит дифацил (М. Д. Машковский и С. С. Либерман, 1957).

Тифен — гидрохлорид-2-диэтиламиноэтилового эфира дифенилтиоуксусной кислоты:



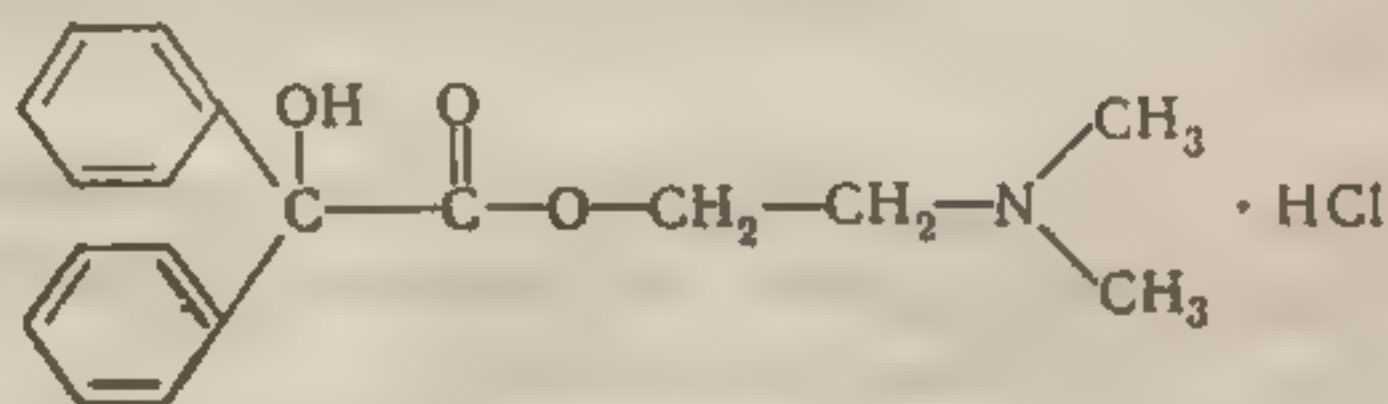
Имеет периферические и центральные холинолитические свойства. Кроме того, он оказывает выраженное миотропное спазмолитическое действие (М. Д. Машковский и С. С. Либерман, 1950).

Арпенал — гидрохлорид-3-диэтиламинопропилового эфира дифенилуксусной кислоты:



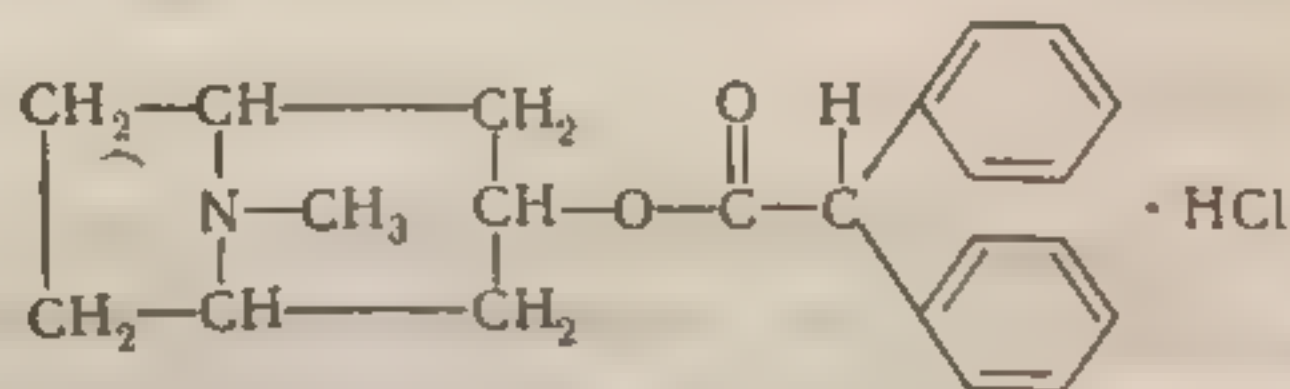
Оказывает блокирующее действие преимущественно на н-холинорецепторы центральной нервной системы, в связи с чем ослабляет ареколиновый тремор и никотиновые судороги (В. С. Артемьев, 1957; Я. Р. Савинский, 1957; И. А. Соколова, 1957; Н. Н. Аносов, 1962). Кроме того, арпенал, подобно дифацилу, обладает непосредственной спазмолитической активностью.

Бензацин — гидрохлорид 2-диметиламиноэтилового эфира бензиловой кислоты:



Является активным холинолитиком с выраженным центральным эффектом, в частности он ослабляет ареколиновый тремор и усиливает действие снотворных.

Тропацин — гидрохлорид тропинового эфира дифенилуксусной кислоты:



По химическому строению и фармакологическим свойствам близок к атропину и дифацилу. Центральное холинолитическое действие тропацина выражено сильнее, чем у атропина, а по активности в отношении периферических

периферических
1953).
Пентафен
пентанкарбо

Обладает
В связи с э
Ю. Г. Федор
(Э. В. Зейма
пирамидных
1946). Кроме
периферические
эффект.

Амизил и
(стр. 217). З
действие мо
зрительными
ности, двига
ние. На элект
явление «вер

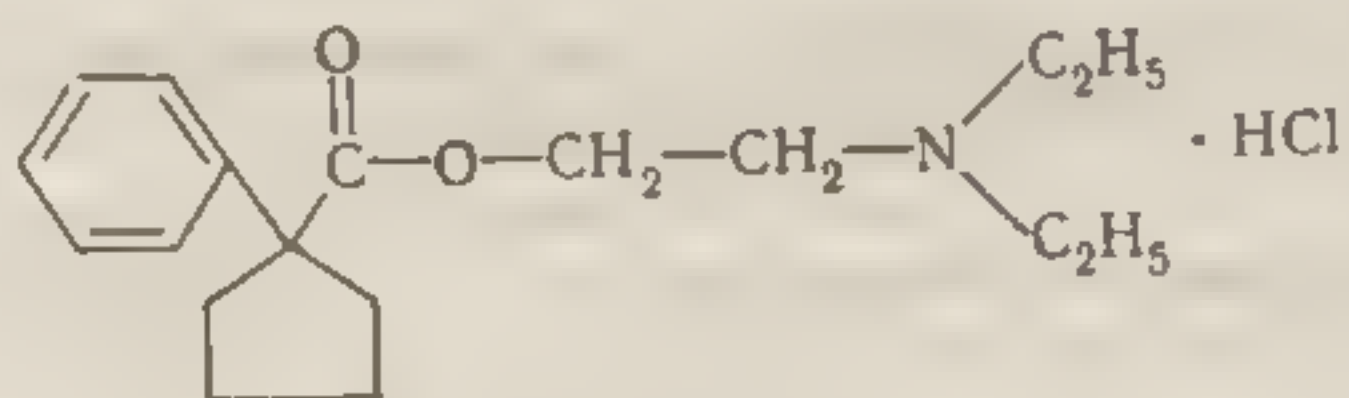
Как показ
заторможен
содержания
го влияния
Таким обр
эффектами
муляторов

Аналогич
менко, иссле
перазина и
имизина и
коре головн
она экстраг
(1950), и те

Г. Н. Артеме
1 мг/кг, при
вал увеличе
зин в соответ
холона в ук
дозах (2 мг
ние содержа
ной дозе (1
в коре голов

ферических холинорецепторов он уступает атропину (М. Д. Машковский, 1953).

Пентафен — гидрохлорид диэтиламиноэтилового эфира фенилциклопентанкарбоновой кислоты:



Обладает способностью блокировать центральные холинорецепторы. В связи с этим он ослабляет никотиновый (Bovet и Longo, 1951; Ю. Г. Федорчук, 1952) и в меньшей мере ареколиновый гиперкинез (Э. В. Зеймаль, 1957), а также дает положительный эффект при экстрапиримидных расстройствах (Domenjoz, 1946; Grunthal, 1946; Hartman, 1946). Кроме того, пентафен оказывает блокирующее действие на периферические холинорецепторы и вызывает спазмолитический миотропный эффект.

Амизил и метамизил. Описываются как транквилизаторы в главе VIII (стр. 217). Здесь следует отметить, что их центральное холинолитическое действие может сопровождаться психозами с помрачением сознания, зрительными и слуховыми галлюцинациями, чувством страха, напряженности, двигательным беспокойством, переходящим в делириозное состояние. На электроэнцефалограмме при этом возникают синхронизация, появление «веретен» и происходит угнетение первичных ответов.

Как показали исследования многих авторов, нейролептики, транквилизаторы, антидепрессанты, психостимуляторы закономерных изменений в содержании ацетилхолина в мозговой ткани не вызывают и определенно-го влияния на активность ацетилхолинэстеразы не оказывают.

Таким образом, судя по литературным данным, корреляции между эффектами нейролептиков, транквилизаторов, антидепрессантов, психостимуляторов и содержанием ацетилхолина в мозговой ткани не имеется.

Аналогичные данные были получены в нашей лаборатории Г. Н. Артеменко, исследовавшей влияние нейролептиков фенотиазинового ряда этаперазина и трифтазина, транквилизатора карбидина, антидепрессанта имизина и психостимулятора фенамина на содержание ацетилхолина в коре головного мозга, межуточном и среднем мозге крыс. Ацетилхолин она экстрагировала по методу, предложенному Elliott с соавторами (1950), и тестировала на желудочке изолированного сердца лягушки. Г. Н. Артеменко были установлены следующие факты. Этаперазин в дозе 1 мг/кг, при которой происходит нарушение условных рефлексов, вызывал увеличение содержания ацетилхолина в межуточном мозге. Трифтазин в соответствующей дозе не вызывал изменений в содержании ацетилхолина в указанных отделах головного мозга. Карбидин в эффективных дозах (2 мг/кг) вызывал небольшое, но статистически значимое снижение содержания ацетилхолина в коре головного мозга. Имизин в обычной дозе (1 мг/кг) вызывал отчетливое повышение уровня ацетилхолина в коре головного мозга и межуточном мозге. Фенамин в дозе 1 мг/кг, при

которой наступает выраженное возбуждение с повышением двигательной активности, вызывал значительное (в 2 раза) снижение содержания ацетилхолина в коре головного мозга и в межуточном мозге (табл. 17).

ТАБЛИЦА 17

Влияние нейролептиков, транквилизаторов и антидепрессантов на содержание ацетилхолина (в мкг/г) в разных отделах головного мозга

Вещество	Доза, мг/кг	Путь введения веществ	Кора головного мозга	Межуточный мозг	Средний мозг
Этаперазин	1	Внутривенно	$2,16 \pm 0,2$ (1,74—2,58)	$3,62 \pm 0,2^1$ (3,19—4,05)	—
Трифтазин	1	Внутрибрюшинно	$2,13 \pm 0,24$ (1,57—2,7)	$2,43 \pm 0,25$ (1,88—2,9)	$1,9 \pm 0,24$ (1,34—2,53)
Карбидин	2	Подкожно	$1,99 \pm 0,16^1$ (1,65—2,33)	$2,28 \pm 0,26$ (1,67—2,89)	$2,35 \pm 0,34$ (1,59—3,11)
Имизин	1	»	$2,31 \pm 0,61^1$ (2,91—5,71)	$3,82 \pm 0,28^1$ (3,21—4,43)	$2,7 \pm 0,3$ (1,97—3,43)
Фенамин	1	»	$1,16 \pm 0,06^1$ (1,03—1,29)	$2,12 \pm 0,15^1$ (1,77—2,47)	—
Контроль	—	—	$1,83 \pm 0,31$ (1,1—1,56)	$2,74 \pm 0,16$ (2,39—3,09)	$1,88 \pm 0,16$ (1,5—2,22)

¹ Разность опытных и контрольных величин достоверна при $P < 0,05$.

Сопоставляя результаты исследований Г. Н. Артеменко с литературными данными, следует отметить, что установить зависимость между действием нейролептиков, транквилизаторов, антидепрессантов, психостимуляторов и содержанием ацетилхолина в головном мозге не удастся. Отсюда можно сделать заключение, что в механизме действия перечисленных веществ холинергические структуры существенного значения не имеют.

ЛИТЕРАТУРА

- Алуф М. А. К фармакологии армина. Фармакол. и токсикол., 1955, 18, 2, 21.
 Аносов Н. Н. Клинико-фармакологический анализ механизма действия холинолитиков. Ж. невропатол. и психиатр., 1962, 62, 2, 223.
 Артемьев В. С. Экспериментальная терапия никотиновых, ареколиновых и кордиаминных судорог у морских свинок. В кн.: Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ. Л., 1957, с. 111.
 Голиков С. Н., Заугольников С. Д. Реактиваторы холинэстераз. Л., 1970.
 Денисенко П. П. Центральные холинолитики. Л., 1965.
 Зеймаль Э. В. Изыскание противосудорожных средств холинолитического действия. В кн.: Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ. Л., 1957, 79.
 Либерман С. С. К фармакологии спазмолитина. Фармакол. и токсикол., 1950, 13, 6, 18.
 Машковский М. Д., Либерман С. С. Фармакологическое исследование нового спазмолитического средства тифена. Фармакол. и токсикол., 1950, 13, 6, 20.
 Машковский М. Д., Кругликова-Львова Р. П. К фармакологии нового алкалоида галантамина. Фармакол. и токсикол., 1951, 14, 6, 27.

Машковский М. Д. К фармакологии тропацина. Фармакол. и токсикол., 1953, 16, 5, 3.

Машковский М. Д., Либерман С. С. К фармакологии нового спазмолитического препарата апрофена. Фармакол. и токсикол., 1957, 20, 4, 42.

Михельсон М. Я. Действие наркотиков на холинэстеразу. Л., 1948.

Михельсон М. Я., Зеймаль Э. В. Ацетилхолин. Л., 1970.

Савинский Я. Р. Предупреждение никотиновых судорог у кроликов холинолитическими веществами. В кн.: Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ. Л., 1957, с. 107.

Соколова И. А. Предупреждение ареколинового тремора белых мышей холинолитическими веществами. В кн.: Физиологическая роль ацетилхолина и изыскание новых лекарственных веществ. Л., 1957, с. 122.

Томилина Т. Н. Ганглионарное действие дифенилуксусного эфира диэтиламиноэтанол. Бюлл. exper. биол., 1950, 30, 10, 296.

Федорчук Ю. Г. Сравнение никотинолитических эффектов новокаина, дифацила, пентафена и нового советского препарата ганглерона. Фармакол. и токсикол., 1952, 15, 6, 55.

Albanus L. Central and peripheral effects of anticholinergic compounds. Acta pharmacol. et toxicol., 1970, 28, 305.

Bovet D., Bovet-Nitti F. Structure et activite pharmacodynamique des medicaments du systeme nerveux vegetatif. Basle, 1948.

Bovet D., Longo V. G. The action on nicotine — induced tremors of substances effective in parkinsonisme. J. Pharmacol. exp. Ther., 1951, 102, 22.

Crossland J., Merrick A. J. The effect of anaesthesia on the acetylcholine content of brain. J. Physiol., 1954, 125, 56.

Dale H. H. The action of certain esters and ethers of choline and their relation to muscarine. J. Pharmacol. exp. Ther., 1914, 6, 147.

Dixon W. E. Nicotin. In: Handbuch exp. Pharmacol., 1924, 2, 2, 656.

Domenjoz R. Parpanit, ein neues Therapeuticum bei Storungen der extrapyramidale Motorik. Schweiz. med. Wschr., 1946, 76, 50, 1282.

Elliot K. A. C., Swank R. L., Henderson Nora. Effects of anesthetics and convulsants on acetylcholine content of brain. Am. J. Physiol., 1950, 162, 469.

Ehrenpreis S. (ed.). Cholinergic mechanisms. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1967, 144, 383.

Feldberg W. Central and sensory transmission. Pharmacol. Rev., 1954, 6, 85.

Fuhner H. Die Muscarin gruppe. In: Heffters Handbuch exp. Pharmacol., 1923, 1, 640.

Giarman N. Y., Pepeu G. Drug induced changes in brain acetylcholine. Brit. J. Pharmacol., 1962, 19, 2, 226.

Giarman N. Y., Pepeu G. The influence of centrally acting cholinolytic drugs on brain acetylcholine levels. Brit. J. Pharmacol., 1964, 23, 123.

Grunthal E. Über Parpanit, einen neuen, extrapyramidal-motorische Storungen beeinflussenden Stoff. Schweiz. med. Wschr., 1946, 76, 50, 1286.

Hartmann K. Erfahrungen mit dem neuen Preparat "Parpanit" bei der Behandlung von Erkrankungen des extrapyramidalen motorischen Systems. Schweiz. med. Wschr., 1946, 76, 50, 1289.

Hobbiger F. Reactivation of phosphorylated acetylcholinesterase. In: Hdb. exp. Pharmacol. Berlin, 1963, 15, 921.

Holmstedt B. Pharmacology of organophosphorus cholinesterase inhibitors. Pharmacol. Rev., 1959, 11, 567.

Holmstedt B. Mobilization of acetylcholine by cholinergic agents. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1967, 144, 143.

Holmstedt B. Les effets centraux des substances cholinomimetiques et cholinolytiques. In: Actualites Pharmacologiques. Paris, 1970, 23, 175.

Karczmar A. G. Pharmacologic, toxicologic and therapeutic properties of anticholinesterase agents. In: Physiological Pharmacology. New York, 1967, v, 3, p. 163.

Karczmar A. G. Quelsques aspects de la pharmacologie des synapses cholinergiques et de sa signification centrale. In: Actualites Pharmacologiques, 1969, 22, 293.

Koelle G. B. The histochemical localization of cholinesterases in the central nervous system of the rat. J. Comp. Neurol., 1954, 100, 211.

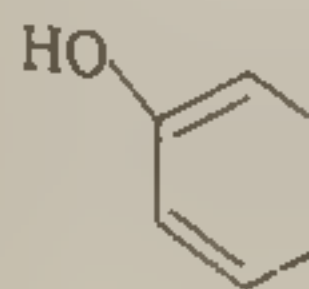
- Koelle G. B. A new general concept of the neurohumoral functions of acetylcholine and acetylcholinesterase. *J. Pharmacy Pharmacol.*, 1962, 14, 65.
- Koelle G. B. (sub-ed.). Cholinesterases and anticholinesterase agents. In: *Hdb, exp. Phar. Ergänzungen*, v. XV, 1963.
- Koelle G. B. Anticholinesterase agents. In: *The pharmacological basis of therapeutics*. New York — London, 1965, p. 441.
- Kurokawa Masanori, Machiyama Yukiteru, Kato Makoto. Distribution of acetylcholine in the brain during various states of activity. *J. Neurochem.*, 1963, 10, 5, 341.
- Longo V. G. Behavioral and electroencephalographic effects of atropine and related compounds. *Pharmacol. Rev.*, 1966, 18, 965.
- McCance J., Phillis J. W. Cholinergic mechanisms in the cerebellar cortex. *Int. J. Neuropharmacol.*, 1968, 7, 447.
- Malhotra C. L., Pundlik P. G. The effect of some anaesthetics on the acetylcholine concentrations of different areas of dog brain. *Brit. J. Pharmacol.*, 1965, 24, 348.
- Michaelson A. The subcellular distribution of acetylcholine, acetyltransferase and acetylcholinesterase in nerve tissue. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1967, 144, 387.
- Pepou G., Giarmas N. J. The effect of certain neuropharmacologic agents on brain acetylcholine. *Fed. Proc.*, 1960, 19, 280, abstr.
- Richter D., Crossland J. Variation in acetylcholine content of the brain with physiological state. *Am. J. Physiol.*, 1949, 159, 247.
- Richter Judith, Goldstein A. Effects of morphine and lexorphanol on brain acetylcholine content in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1970, 175, 685.
- Tobias J. M., Lipton M. A., Lepinat A. A. Effects of anesthetics and convulsants on brain acetylcholine content. *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1946, 61, 51.
- Votava Z. Pharmacologie des structures cholinergiques centrales. In: *Actualites Pharmacologiques*. Paris, 1966, 19, 189.
- Votava Z. Pharmacology of the central cholinergic synapses. *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1967, 7, 223.
- Waser P. G. Chemistry and pharmacology of muscarine, muscarone, and some related compounds. *Pharmacol. Rev.*, 1961, 13, 465.
- Wolfgrann F. J. Relative amounts cholinacetylase and cholinesterase in dorsal and ventral roots of the cattle. *Am. J. Physiol.*, 1954, 176, 505.

7

АНТА

В 1940 г. Ersp
желудка кроли
терамином; эт
изолированных
ных. Позднее с
ному в 1947 г
быка.

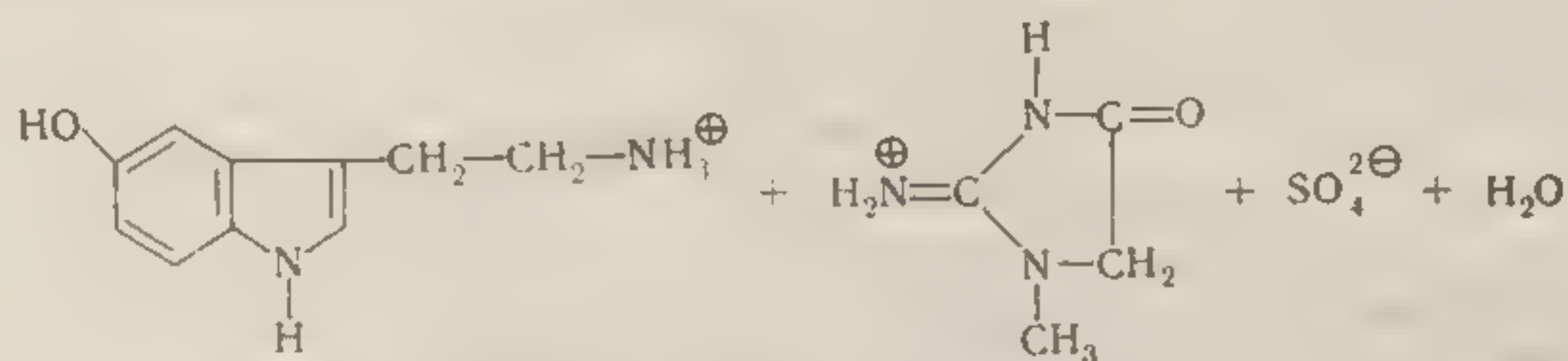
Как было ус
сочетание в эк
на в серной ки



В 1951 г. 5-
фатного компл
и Fischer, 1951
Интерес к 5-
как Wooley и S
имеет отноше
времени число ис
долалкилам
ных обзоро
обзоры Е.
Erspamer (5-
5-Окситр
многих рас
ны, сливы)
млекопитающ
Установлено
зования 5-окси
mer, Asero, 19
Udenfriend e

В 1940 г. Erspamer (1940) выделил из экстракта слизистой оболочки желудка кролика биологически активное вещество, названное им энтерамином; это вещество вызывало сокращение гладкой мускулатуры изолированных органов и повышение артериального давления у животных. Позднее оказалось, что энтерамин идентичен серотонину, полученному в 1947 г. Rapport, Creen и Page (1947, 1948) из сыворотки крови быка.

Как было установлено Rapport (1949), серотонин представляет собой сочетание в эквимолекулярных количествах 5-окситриптамина, креатинина и серной кислоты:



В 1951 г. 5-окситриптамин был синтезирован в виде креатининсульфатного комплекса и различных его солей (Speeter et al., 1951; Hamlin и Fischer, 1951).

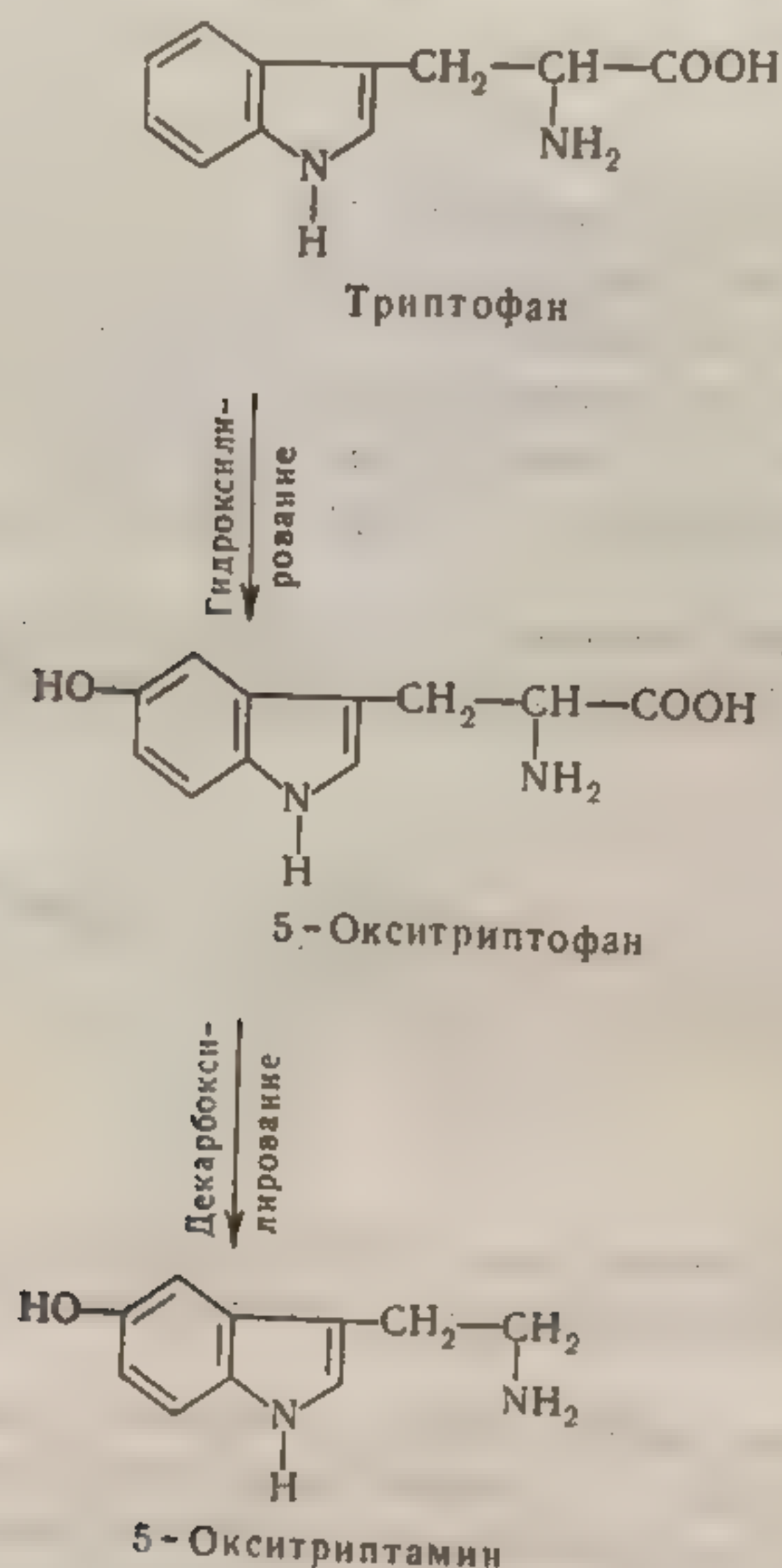
Интерес к 5-окситриптамину возрос особенно значительно после того, как Wooley и Shaw (1954 а, с) высказали предположение о том, что он имеет отношение к психической деятельности человека. В настоящее время число исследований, посвященных 5-окситриптамину и другим индолалкиламинам, превышает 10 000. Опубликовано много обстоятельных обзоров литературы, посвященных 5-окситриптамину, ■ том числе обзоры Е. А. Громовой (1966), И. Н. Пидевич (1971а), Page (1958), Erspamer (1961), Gyermek (1961).

5-Окситриптамин широко распространен в природе. Он находится во многих растениях и ■ том числе пищевых (ананасы, бананы, баклажаны, сливы), он обнаружен у разных видов животных: от простейших до млекопитающих и человека.

Установлено, что в организме животных и человека местом образования 5-окситриптамина являются хромаффинные клетки (Erspamer, Asero, 1952), ■ также нервные клетки (Gaddum, Giarman, 1956; Udenfriend et al., 1957).

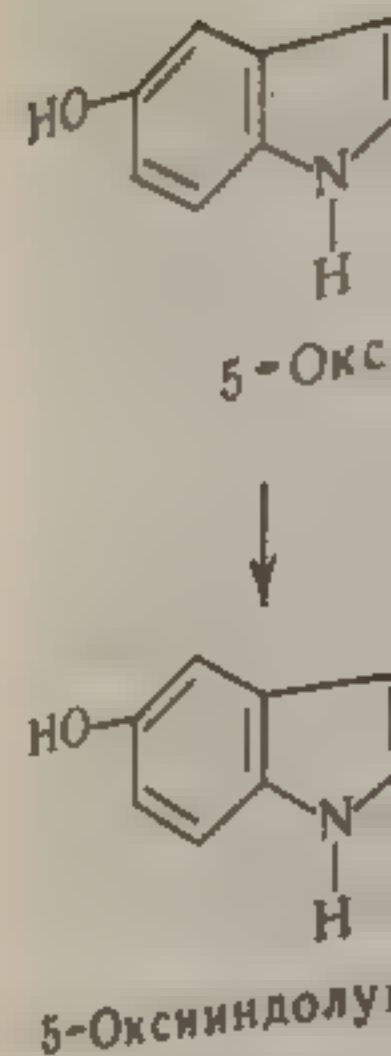
5-Окситриптами́н образуется в организме из L-триптофана: сначала под влиянием триптофан-5-гидрокиназы образуется 5-окситриптофан, а затем под влиянием 5-окситриптофандекарбоксилазы образуется 5-окситриптами́н.

Схема биосинтеза 5-окситриптамина

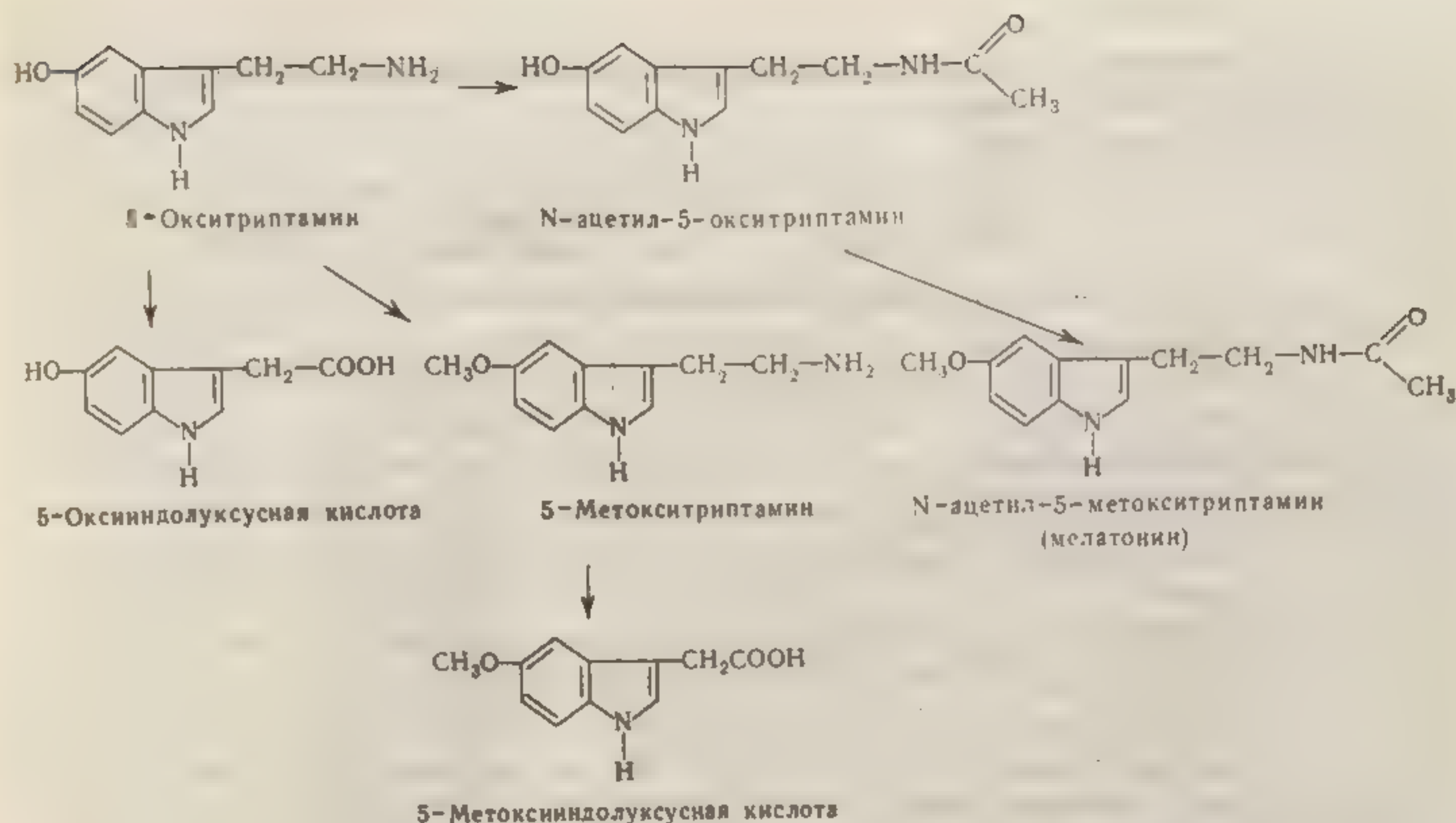


В организме 5-окситриптами́н при действии моноаминоксидазы и альдегиддегидрогеназы подвергается окислительному дезаминированию с образованием 5-оксииндолуксусной кислоты, а затем 5-метоксииндолуксусной кислоты, которая выводится с мочой (Udernfriend et al., 1956).

5-Окситриптами́н в организме частично ацетируется и таким образом превращается в 5-метокси-N-ацетил-триптами́н (мелатонин) (Weissbach et al., 1960; Axelrod и Weissbach, 1960; Weissbach и Axelrod, 1960; Lerner et al., 1959):



Мелатонин (5-метокси-N-ацетил-триптами́н) (Kawato, 1957; Lerner et al., 1959; Gordon et al., 1959).
Еще менее известно о-конъюгаты. Кроме того, физиологическое значение 5-окситриптамина, что его значение в табл. 18. Как видно из табл. 18, находится в организме. Имеются данные о конъюгации триптамина (Benetato et al., 1960).



Мелатонин в организме может превращаться путем циклизации в 10-метоксигарманал (McIsaak et al., 1961) и 5-метокситриптамин (мексамин) (Kveder, McIsaak, 1961).

Мексамин, по данным М. Д. Машковского с сотрудниками (М. Д. Машковский и Л. Ф. Рощина, 1962; М. Д. Машковский, 1963; М. Д. Машковский и Г. С. Арутюнян, 1963), по фармакологическим свойствам близок 5-окситриптамину, но уступает ему по активности. Еще менее активным, по наблюдениям тех же авторов, является мелатонин (М. Д. Машковский, 1963; Г. С. Арутюнян с соавторами, 1963).

Кроме того, 5-окситриптамин в организме может подвергаться о-конъюгации, о-метилированию.

Физиологическая роль 5-окситриптамина, несмотря на большое количество работ на эту тему, до сих пор остается мало известной. Предположение об его участии в регуляции моторики кишечника (Smith et al., 1957; Lembeck, 1958), функции почек (Erspamer, 1954), тонуса сосудов (Gordon et al., 1959; McCubbin et al., 1962) не раскрывают полностью его значение для организма. Наличие 5-окситриптамина в некоторых структурах головного мозга явилось основанием для предположений о том, что он принимает участие в нервной деятельности. Содержание 5-окситриптамина в разных частях головного мозга человека показано в табл. 18.

Как видно из табл. 18, в наибольших количествах 5-окситриптамин находится в передних буграх четверохолмия, гипоталамусе, таламусе. Имеются данные о том, что при электрическом раздражении центрального конца перерезанного блуждающего нерва на шее уровень 5-окситриптамина в крови, оттекающей от головного мозга, увеличивается (Benetato et al., 1961). Уровень 5-окситриптамина в оттекающей от го-

Содержание 5-окситриптамина в различных структурах головного мозга человека
(Erspamer, 1961)

[illegible]

Однако против этого можно привести ряд возражений. Так, содержание 5-окситриптамина в мозге психически больных и здоровых людей колеблется в одинаковой мере. У психически больных не найдено опреде-

ленных изменений в метаболизме 5-окситриптамина. Не обнаружены нарушения в психической деятельности больных и здоровых людей под влиянием 5-окситриптамина в нетоксических дозах. Что касается центральных антагонистов 5-окситриптамина, например диэтиламида лизергиновой кислоты (ДЛК), то он сам по себе обладает психотропным действием и поэтому вызываемые им симптомы нельзя относить за счет психотропного эффекта 5-окситриптамина. Критический обзор этой проблемы можно найти в статье Jeanne Lévy (1959) и в книге Г. В. Столярова (1964).

Недостаточно выяснен и вопрос об участии 5-окситриптамина в развитии других патологических состояний. Весьма вероятно, что при карциноидозе такие симптомы, как диарея, гипертония и бронхоспазм, связаны с повышением содержания 5-окситриптамина в крови (Rambo et al., 1954; Thompson, 1958; Bernheimer et al., 1960; Steel, 1962). Высказывалось мнение, что освобождение 5-окситриптамина из тромбоцитов в очаге инфаркта миокарда обуславливает развитие коллапса (Comroe et al., 1953; G. Smith и A. Smith, 1955). Некоторые авторы считают, что 5-окситриптамин играет определенную роль при анафилактических и аллергических состояниях (Herxheimer, 1955; Michelson et al., 1959; Waalkes, Coburn, 1959; McNaffie et al., 1960).

5-Окситриптамин обладает большой биологической активностью и широким спектром физиологического действия; оказывает действие на гладкую мускулатуру, вегетативные ганглии, окончания афферентных нервов, центральную нервную систему. Под влиянием 5-окситриптамина происходит сильное сокращение гладкой мускулатуры кишечника, бронхов, матки. Соответствующие эффекты проявляются особенно отчетливо на изолированных органах. Некоторые миотропные эффекты зависят не только от самого 5-окситриптамина, но также от катехоламинов и гистамина, которые освобождаются под его влиянием. В условиях целого организма действие 5-окситриптамина на гладкую мускулатуру может осуществляться еще более сложным способом при участии нервной системы.

При внутривенном введении 5-окситриптамин может вызывать прессорный эффект (Erspamer, 1940; Rapport et al., 1948; Freyburger et al., 1952; Wooley и Shaw, 1953; Heymans, van der Heuvel-Heymans, 1953; Rage, McCubbin, 1953a, b; Wilkins, 1956). Однако в некоторых случаях 5-окситриптамин вызывает понижение артериального давления (Hollander et al., 1957; Maxwell et al., 1959). По-видимому, прессорный эффект 5-окситриптамина зависит главным образом от повышения тонуса сосудов, а депрессорный возникает в результате рефлекса Бецоляда — Яриша в связи с раздражением рецепторов легких и сердца, судя по тому, что после ваготомии этот эффект не проявляется (Page, 1952). 5-Окситриптамин может вызывать прессорный эффект рефлекторно с дуги аорты и каротидного синуса (McCubbin et al., 1956; Braun, Stern, 1961). В общем, как справедливо отмечает Erspamer (1954), 5-окситриптамин вызывает прессорный или депрессорный эффект в зависимости от дозы, пути введения, способа наркоза, нейрогенного вазомоторного тонуса, состояния гемодинамики, вида животного.

Действие 5-окситриптамина на сердце является весьма сложным и разнообразным. Рядом исследователей было описано стимулирующее влияние 5-окситриптамина на сердце (Freyburger et al., 1952; McCannop, Horvath, 1954; Page, 1958; Walton, Thompson, 1959; Hollander et al., 1957). Другие исследователи отметили, что под влиянием 5-окситриптамина возникает рефлекторная брадикардия, сопровождающаяся гипотензией и апноэ, т. е. коронарный хеморефлекс (И. Н. Пидевич, 1960; Dawes, Comroe, 1954; Schneider, Yonkman, 1954). К. Н. Ткаченко (1964) показал, что деятельность сердца при действии 5-окситриптамина может изменяться в связи с его влиянием на гипоталамические центры, имеющие отношение к регуляции сокращений сердца.

На вегетативные ганглии 5-окситриптамин оказывает стимулирующее влияние. Это было показано Robertson (1953) и Trendelenburg (1956a, b, 1958, 1959) на верхнем шейном симпатическом ганглии *in situ*, Hertzler (1961) на изолированном звездчатом ганглии, Guermek и Bindler (1962) на нижнем мезентериальном ганглии *in situ*. Поскольку гексаметоний не подавляет ганглиостимулирующее действие 5-окситриптамина, надо думать, что чувствительные к последнему структуры ганглиев отличаются от н-холинореактивных структур. 5-Окситриптамин не только облегчает передачу возбуждения в ганглиях, но также сенсибилизирует их к ацетилхолину, никотину, хлориду калия (Trendelenburg, 1957; Gertner, Romano, 1961). На основании исследований многих авторов можно полагать, что 5-окситриптамин оказывает стимулирующее влияние на интрамуральные парасимпатические ганглии (Erspamer, 1954; Gaddum, Hameed, 1954; Clifton et al., 1956; Hendrix et al., 1957a, b; Kosterlitz, Robinson, 1958; White, Mogee, 1958; Medacovic, 1958; Gyermek, 1962; Harry, 1963; Brownlee, Johnson, 1963; Day, Vane, 1963).

Влияние 5-окситриптамина на окончания афферентных нервов проявляется различными рефлекторными реакциями. Как показали Reid и Rand (1952), Schneider и Jonkman (1953, 1954), Comroe с соавторами (1953), Mott и Paintal (1953), 5-окситриптамин при внутривенном введении вызывает брадикардию, гипотензию и апноэ. После перерезки блуждающих нервов на шее отмеченные реакции не проявляются. Следовательно, 5-окситриптамин вызывает рефлекс Бецоляда — Яриша, возникающий, как известно, при раздражении рецепторов легких и сердца. О способности 5-окситриптамина возбуждать сердечные и легочные рецепторы свидетельствует усиление после введения 5-окситриптамина в сосуды легких и сердца низкоамплитудной импульсации в афферентных волокнах, находящихся в составе шейного блуждающего нерва (А. П. Гилев, 1963; З. Н. Сергеева и С. И. Франкштейн, 1967; С. Ф. Максименко, 1968; Paintal, 1955, 1956, 1957). Изменения высокоамплитудной импульсации при действии 5-окситриптамина зависят от бронхоспазма, т. е. носят вторичный характер (Schneider, Yonkman, 1953, 1954; Hansen, Zipf, 1960; А. П. Гилев, 1963; С. Ф. Максименко, 1968).

Кроме рефлексов с сердца и легких, 5-окситриптамин вызывает рефлексы с синусо-каротидной и аортальной зон (Page, 1952; Douglas, Toh, 1952, 1953; Ginzel, Kottogoda, 1954; Schneider, Jonkman, 1954; Salmoiraghi et al., 1956; McCubbin et al., 1956; Hollander et al., 1957; Michelson

et al., 1958; Skinner, Whelan, 1962; Comroe, Mortimer, 1964). Эти рефлекс проявляются усилением дыхания, повышением артериального давления, сокращением мускулатуры селезенки, усилением секреции мозгового слоя надпочечных желез, гипофиза, но возникают они при больших дозах 5-окситриптамина, чем те, при которых появляются рефлекс с сердца и легких.

Особенно интересным и важным, но в то же время очень сложным и неясным представляется действие серотонина на центральную нервную систему. Изучение центрального действия 5-окситриптамина затруднительно, так как он почти не проникает через гемато-энцефалический барьер (Wooley, Shaw, 1954a). Только при введении 5-окситриптамина внутривенно в очень больших дозах удается наблюдать повышение его содержания в мозговой ткани (Erspamer, 1961; Udenfriend et al., 1957). Некоторые авторы считают, что 5-окситриптамин проникает через гемато-энцефалический барьер в области гипоталамуса (Wilson, Brodie, 1961; Е. А. Громова, 1966).

Для преодоления указанных трудностей используют различные приемы: 5-окситриптамин вводят внутривенно в больших дозах или в желудочки мозга, или доставляют к нервным клеткам электрофоретическим способом с помощью хемотродов (микропипеток); применяют предшественники 5-окситриптамина, например 5-окситриптофан, который легко проникает через гемато-энцефалический барьер и способствует повышению содержания 5-окситриптамина в мозговой ткани; наконец, испытывают его влияние на нервные клетки в культуре тканей.

При внутривенном введении 5-окситриптамина в больших дозах у животных (мыши, крысы, кролики) наблюдается седативный эффект, снижается спонтанная двигательная активность, отмечается гипотермия (Pierre, Cahn, 1955; Shore et al., 1955; Chessin et al., 1956; Brown, 1957; А. Д. Ноздрачев, 1959). Снижение спонтанной двигательной активности наступает и под влиянием предшественника 5-окситриптамина — 5-окситриптофана (Bogdanski et al., 1958). Помимо этого, 5-окситриптамин пролонгирует действие наркотических и снотворных веществ (Fornaroli, Koler, 1954, 1955; Cahn et al., 1956, 1958; Brown, 1957; Fastier et al., 1957; Salmogaghi, Page, 1957; Taeschler, Cerletti, 1957; Winter, Timar, 1962), анальгетиков (Sigg et al., 1958), повышает порог судорожной реакции на коразол, стрихнин, пикротоксин (Laborit et al., 1957; Cahn et al., 1958; Kobinger, 1958). Как показали Cook и Weidley (1957), Grandjean и Baetting (1957), Gessner с соавторами (1961), 5-окситриптамин угнетает условные рефлекс; Stein (1960) отмечал угнетение под его влиянием реакции самостимуляции.

Описанные эффекты 5-окситриптамина нельзя с уверенностью отнести за счет его непосредственного действия на центральную нервную систему, так как они могут зависеть от косвенных причин, в частности от нарушения гемодинамики, гипотермии.

Исследования по изучению влияния 5-окситриптамина на течение безусловных рефлексов дали противоречивые результаты. По данным Slater с соавторами (1955), 5-окситриптамин сначала усиливает, а потом ослабляет флексорный рефлекс передней конечности у спинальных ко-

шек. Согласно наблюдениям Е. А. Громовой (1966) с сотрудниками, 5-окситриптами́н сначала вызывает уменьшение амплитуды потенциала спинального моносинаптического рефлекса, а затем увеличение его. Аналогичное двухфазное влияние 5-окситриптами́н оказывает на полисинаптические спинальные рефлексy. Являются ли эти эффекты результатом прямого действия 5-окситриптами́на на мотонейроны спинного мозга или они возникают вторично — неизвестно.

В литературе имеются указания на то, что 5-окситриптами́н угнетает в коре головного мозга вызванные потенциалы при раздражении афферентных нервов и транскаллозальные ответы (Marazzi, Hart, 1955; Koella et al., 1959, 1960; Smithies et al., 1959), а также дендритные потенциалы (Di Stefano et al., 1956). По наблюдениям Е. А. Громовой, у ненаркотизированных животных 5-окситриптами́н вызывает усиление корковых ответов.

При введении 5-окситриптами́на в боковые желудочки мозга на первый план выступают признаки угнетения нервной деятельности и разнообразные вегетативные реакции (Fedlberg, Sherwood, 1954; Sacchi et al., 1955; Bradley, Hance, 1956; Schwarz et al., 1956; Haley, 1957; Schain, 1961). Однако специфичность этих симптомов может быть поставлена под сомнение, так как они могут зависеть от местных расстройств кровообращения, возникающих под влиянием 5-окситриптами́на.

Интересные данные о влиянии 5-окситриптами́на на нервные клетки были получены Curtis и Davis (1962), Krnjevic и Phillis (1963), Herz и Nacimienta (1965) с помощью микроэлектродной техники. Curtis и Davis удалось таким способом показать угнетение 5-окситриптами́ном постсинаптических потенциалов в латеральном коленчатом теле. Они полагают, что 5-окситриптами́н угнетает постсинаптические потенциалы, затрудняя освобождение медиатора из пресинаптических терминалей или блокируя субсинаптические рецепторы, взаимодействующие с возбуждающим медиатором. Krnjevic и Phillis нашли, что 5-окситриптами́н понижает частоту импульсов в единичных нейронах коры головного мозга кошки при раздражении афферентных нервов. Herz и Nacimienta показали, что 5-окситриптами́н снижает спонтанную активность и активность, вызванную глутамином в пирамидных нейронах гиппокампа. Croate и Ryall (1967) указывают на способность 5-окситриптами́на возбуждать симпатические нейроны боковых рогов спинного мозга при локальном электрофоретическом введении.

Весьма разнородные результаты были получены многими авторами при изучении влияния 5-окситриптами́на на электрическую активность головного мозга. Большинство исследователей наблюдали под его влиянием двухфазные изменения ЭЭГ. Сначала имеет место кратковременная активация ЭЭГ, за которой следует продолжительный период деактивации (Rothballer, 1957; Mantegazzini, 1957; Gangloff, Monnier, 1957; Monnier, Garber, 1960; М. Д. Машковский и Л. Ф. Рощина, 1962). Литературные данные по этому вопросу трудно сопоставлять, так как они получены в опытах на разных видах животных и при неодинаковых методических условиях. Несомненно, что некоторые изменения ЭЭГ при действии 5-окситриптами́на возникают вторично. В частности, при ана-

лизе влияния 5-окситриптамина на центральную нервную систему необходимо учитывать его влияние на мозговое кровообращение. Действительно, имеются данные о том, что 5-окситриптамин вызывает изменения кровообращения в головном мозге (В. П. Ланский, 1967, 1968; М. Д. Машковский и В. П. Ланский, 1968; Carlsson et al., 1962; Politoff, Macri, 1966; Swank, Hissen, 1964).

Из предшественников 5-окситриптамина, легко проникающих через гемато-энцефалический барьер, чаще всего используют 5-окситриптофан. При этом содержание 5-окситриптамина в мозговой ткани удается повысить в несколько раз (Udenfriend et al., 1957; Hess, Doepfner, 1961). При внутривенном введении 5-окситриптофан вызывает у животных ослабление двигательной активности, агрессивности, потенцирование действия наркотиков, угнетение условных рефлексов, гипотермию (Winter, Flataker, 1956; Holtz et al., 1957; Brown, 1960; В. М. Куриленко и Ж. Н. Хлиенко, 1965). В больших дозах (порядка 100 мг/кг) 5-окситриптофан вызывает у животных двигательное возбуждение, подергивание конечностей, жевательные движения, клонические судороги, мидриаз, одышку, слюнотечение, слезотечение, диарею, пилоэрекцию (Bogdanski et al., 1956, 1958; Costa, Rinaldi, 1958; Monnier, Tissot, 1958; Cronheim, Gourzis, 1960).

При анализе эффектов 5-окситриптамина следует учитывать, что одной из особенностей его действия является его способность вызывать освобождение катехоламинов. Так, Innes (1962) доказал, что 5-окситриптамин вызывает сокращение изолированной селезенки кошки отчасти за счет освобождения норадреналина из окончаний ее симпатических нервов. Trendelenburg (1960) и И. Б. Федорова (1967) установили, что положительный ино- и хронотропный эффект при действии 5-окситриптамина на изолированное ушко предсердия кролика зависит от катехоламинов, освобождающихся под его влиянием. Он освобождает катехоламины как из симпатических нервных окончаний, так и из надпочечников (Simonesku-Cagarancea et al., 1962); способствует освобождению гистамина, который может вызвать гипотензию (Feldberg и Smith, 1953).

Несмотря на огромное число исследований, посвященных 5-окситриптину, вопрос о механизме его действия остается загадочным. Однако можно полагать, что в основе разных эффектов 5-окситриптамина лежат не одинаковые причины, т. е. к нему чувствительны структуры нескольких типов. В пользу такого положения свидетельствует тот факт, что существуют химические соединения, проявляющие избирательный антагонизм к определенным видам действия 5-окситриптамина. При этом следует иметь в виду истинные антагонисты 5-окситриптамина, т. е. вещества, блокирующие его действие в области специфически чувствительных к нему биохимических структур, а не те вещества, которые могут препятствовать развитию его эффектов, оказывая влияние на афферентные, центральные или эфферентные звенья реакций, вызываемых ими. Например, некоторые из них могут быть подавлены ганглиоблокаторами, наркотиками или спазмолитиками. К категории антагонистов 5-окситриптамина не относятся также вещества, которые оказывают влияние на биосинтез, освобождение или его метаболизм.

ТАБЛИЦА 19

Антагонисты 5-окситриптамина

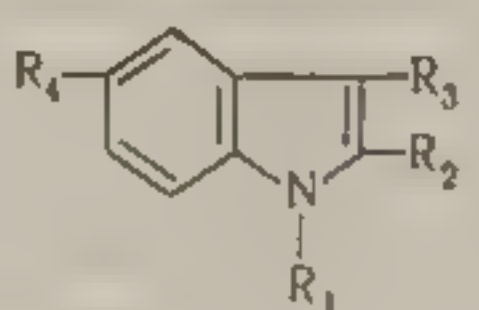
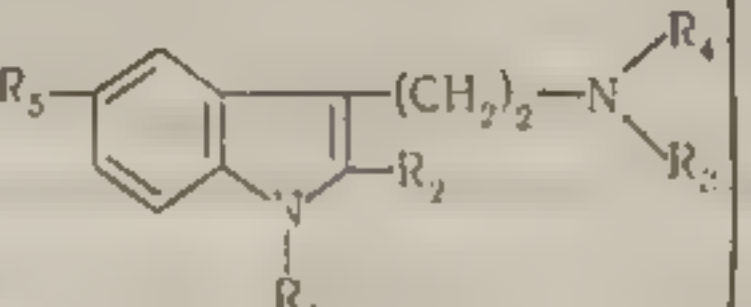
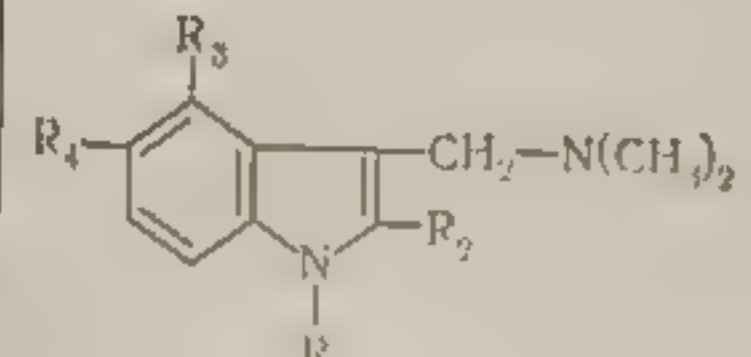
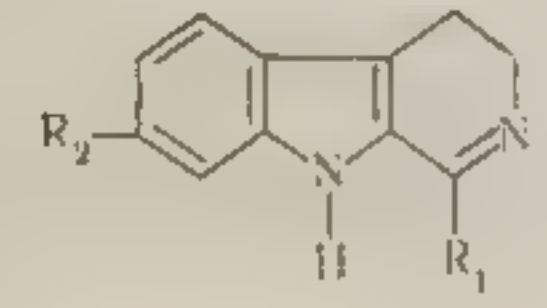
(по И. Н. Пидевич, 1971а)

Группа веществ	D-типа	M-типа	T-типа
Вещества группы индола	<ol style="list-style-type: none"> 1. Производные лизергиновой кислоты ■ эрголина: ДЛК, БОЛ, дезерил, эрготалкалоиды 2. Производные 1, 2, 3, 4-тетрагидро-γ- (или β-) карболина 3. Производные грамина (2-метил-5-хлорграмин) 4. Производные триптамина 0-12, 0-18 5. Аминоиндолы: медмаин 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Четвертичные индолалкиламмониевые соединения (м-хлорбензилбуфотенидин-бромид) 2. Производные индолацетамида: 5-оксииндол-3-ацетамидин¹ 3. Производные тиопираноиндола: К-277 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Диалкиламиноалкиловые эфиры тиопираноиндолкарбоновой-8 кислоты: типиндол 2. Диалкиламиноалкиловые эфиры 2, 3-диалкилиндолкарбоновой-5 кислоты: АЛА-251 3. Диалкиламиноалкиловые эфиры 3-метил 1, 2, 3, 4-тетрагидро-γ-карболинкарбоновой-5 кислоты: НШ-134 4. Четвертичные индолалкиламмониевые соединения: м-хлорбензилбуфотенидин бромид 5. Производные индолацетамида: 5-оксииндол-3-ацетамидин
Вещества неиндольной структуры	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ципрогептадин 2. Производные дибензиламина: дибенамин 3. Производные дифенилметана: хлорцикллизин, гомохлорцикллизин 4. Производные фенотиазина: хлорпромазин, дипразин 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Производные гуанидина и бигуанида: 2-нафтилгуанидин, 2-антирилгуанидин¹ 2. Производные морфина: морфин, дигидроморфин 3. Производные дифенилметана: фенадон, димедрол 4. Производные тропана: кокаин, атропин 5. Производные хинолина: совкаин 6. Производные парааминобензойной кислоты: новокаин, дикаин 7. Катехоламины: адреналин, изадрин 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Производные гуанидина и бигуанида: 2-антрилбигуанид¹ 2. Диалкиламиноалкиловые эфиры парааминобензойной кислоты: новокаин

¹ Блокада после стимуляции.

ТАБЛИЦА 20

Строение и D-антисеротониновая активность антагонистов группы индола

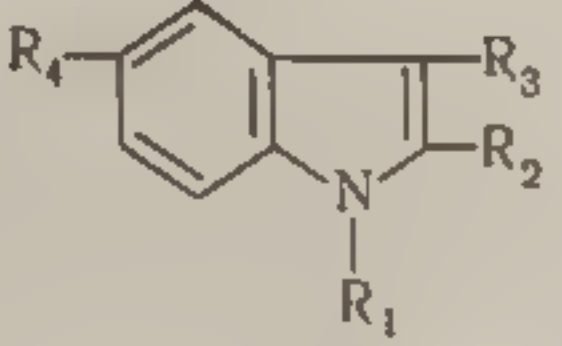
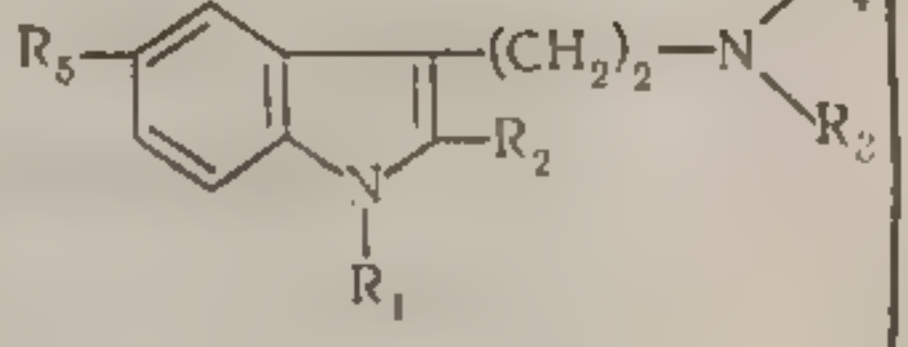
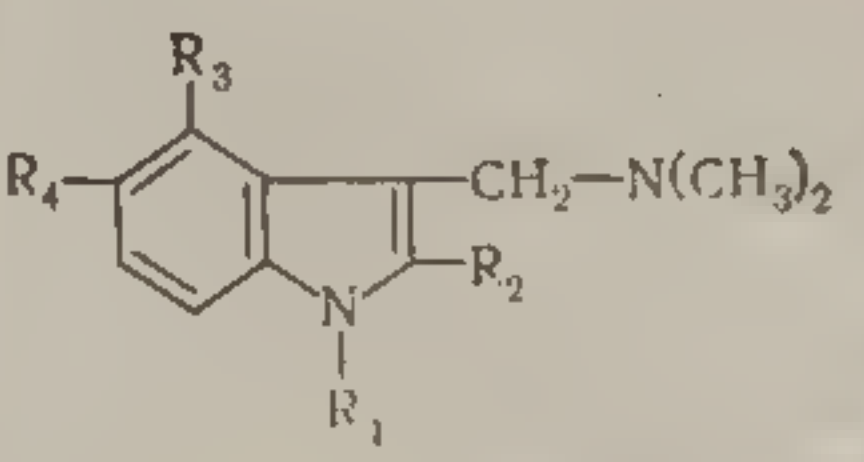
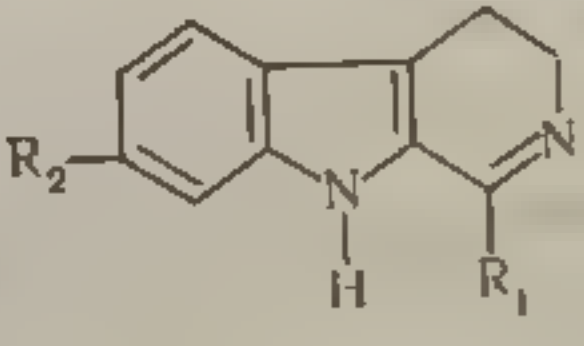
Тип соединения	Общая формула соединения	D-антисеротониновая активность на матке* и желудке** крысы				
		R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
Производные индола		H	CH ₃	C ₂ H ₅	N-(CH ₃) ₂	
		CH ₂ -C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	COO-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	
Производные триптамина		CH ₂ -C ₆ H ₅	CH ₃	H	H	OCH ₃
		CH ₂ -C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₃	OCH ₃
		H	H	CH ₃	(CH ₂) ₃ -C ₆ H ₅	OH
		H	H	CH ₃	CH ₃ CH-CH ₂ -OC ₆ H ₅	OH
Производные грамина		H	CH ₃	H	Cl	
		CH ₂ -C ₆ H ₅	H	Br	H	
		H	H	H	O-CH ₂ -C ₆ H ₅	
Производные гармолана		CH ₃	CH ₃ O			

(по И. Н. Пидевич, 1971а)

Химическое название	Основные синонимы	D-антисеротониновая активность на матке* и желудке** крысы		
		Показатели активности (И. И. ¹ , d. r. ² , pA ₂ ³)	Относительная активность ⁴	Автор, год
2-Метил-3-этил-5-диметиламиноиндол	Medmain, Antiserotinin	d.r.*1/20—1/8—		Shaw, Woolley, 1956;
1-Бензил-2,3-диметил-диметиламино-этилового эфира индолкарбоновой-5-кислоты	K-281, индокарб	pA ₁ *=7,18	6,8*	Erspamer, 1955 И. Н. Пидевич и др., 1967
1-Бензил-2метил-5-метокситриптамин	BAS, Benanserine, Benzylantiserotonin и др.	И. И. = 30X pA ₂ **=4,88	0,5**; 0,4**	Shaw, Woolley, 1957; Stone et al., 1961;
1-Бензил-2-метил-3 (β-диметиламино-этил)-5-метоксиндолил	BAV	И. И.*=15; d.r.*=1/10		И. М. Самойлович, 1966а Shaw, Woolley, 1957
3 {β-[N-Метил-N-(γ-фенилпропил)аминоэтил]}	0—12	pA ₂ **=6,25	7,5**	Offermeier, Ariens, 1966b
5-оксиндолил	0—18	pA ₂ **=6,44	9,5**	Offermeier, Ariens, 1966b
3 {β-[N-Метил-N-(1-метил-2-фенокси-этил)аминоэтил]}				
5-оксиндолил				
2-метил-5-хлорграмин		И. И.*=3—4 И. И.*=1	100*	Erspamer, 1955; Cattanaeh et al., 1968
1-Бензил-4-бромграмин		pA ₂ *=6,79; И. И.*=10; d. r.*=1/15	1—3*	Cerletti, 1960 Gaddum et al., 1955; Barlow, Khan, 1955a, b; Cattanaeh et al., 1968
5-Бензилоксиграмин				
1-Метил-3,4-дигидро-7-метокси-β-карболин 10 метокси-гармолан			20—40*	Melisaac et al., 1961

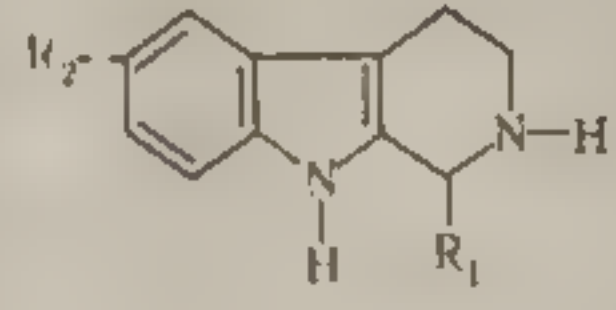
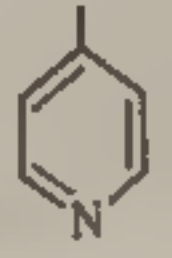
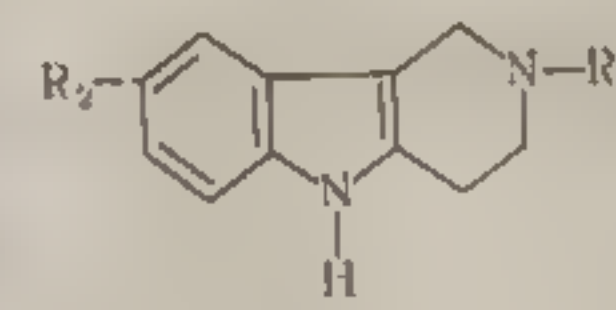
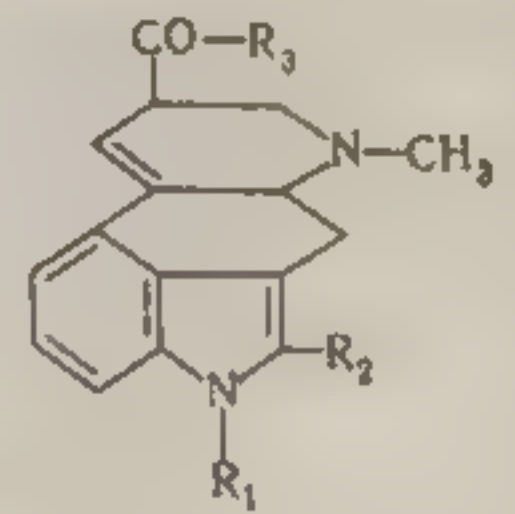
ТАБЛИЦА 20

Строение и D-антисеротониновая активность антагонистов группы индола

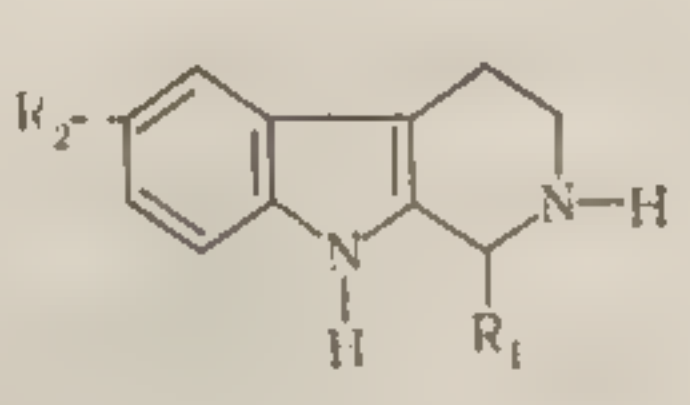
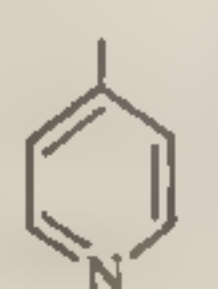
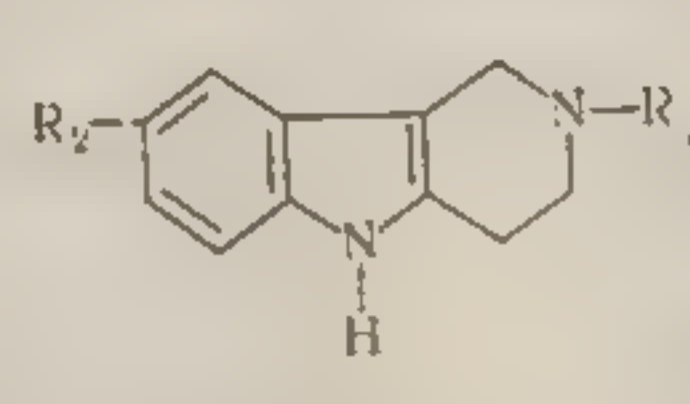
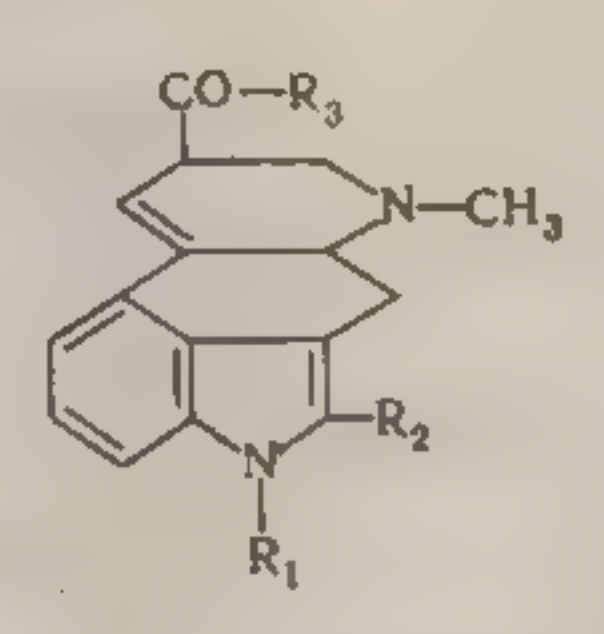
Тип соединения	Общая формула соединения	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
Производные индола		H CH ₂ -C ₆ H ₅	CH ₃ CH ₃	C ₂ H ₅ CH ₃	N-(CH ₃) ₂ COO-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂	
Производные триптамина		CH ₂ -C ₆ H ₅ CH ₂ -C ₆ H ₅ H H	CH ₃ CH ₃ H H	H CH ₃ CH ₃ CH ₃	H CH ₃ (CH ₂) ₃ -C ₆ H ₅ CH ₃ CH-CH ₂ -OC ₆ H ₅	OCH ₃ OCH ₃ OH OH
Производные грамина		H CH ₂ -C ₆ H ₅ H	CH ₃ H H	H Br H	Cl H O-CH ₂ -C ₆ H ₅	
Производные гармолана		CH ₃	CH ₃ O			

(по И. Н. Пидевич, 1971а)

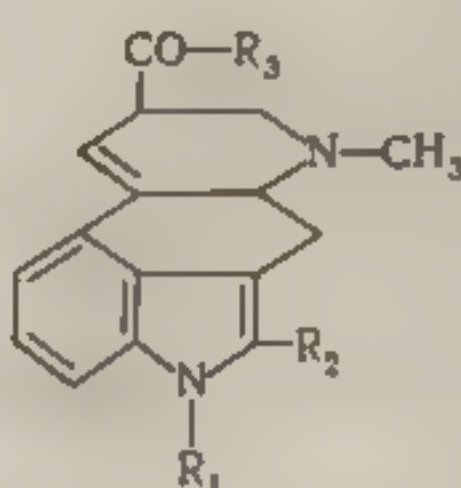
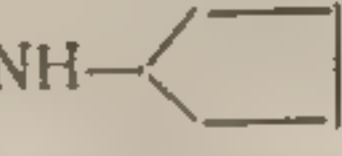
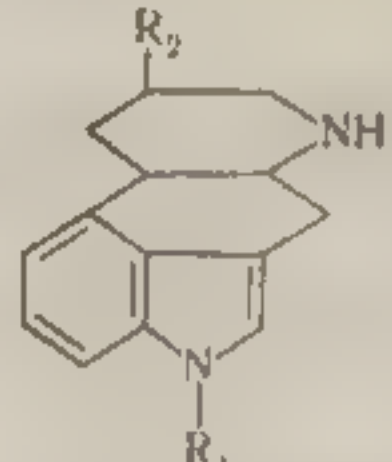
Химическое название	Основные синонимы	D-антисеротониновая активность на матке* и желудке** крысы		
		Показатели активности (И. И. ¹ , d. r. ² , pA ₂ ³)	Относительная актив- ность ⁴	Автор, год
2-Метил-3-этил-5-диметиламиноиндол 1-Бензил-2,3-диметил-диметиламино-этилового эфира индолкарбоновой-5-кислоты	Medmain, Antisero- tonin K-281, индокарб	d.r.*1/20— 1/8— pA ₁ *=7,18	 6,8*	Shaw, Woolley, 1956; Erspamer, 1955 И. Н. Пидевич ■ др., 1967
1-Бензил-2-метил-5-метокситриптамиин 1-Бензил-2-метил-3- (β-диметиламино-этил)-5-метоксиин- долил 3 {β-[N-Метил-N- (γ-фенилпропил) аминоэтил]} 5-оксииндолил 3 {β-[N-Метил-N- (1-метил-2-фенокси- этил) аминоэтил]} 5-оксииндолил	BAS, Benanserine, Benzylantiserotonin и др. BAB 0—12 0—18	И. И. = =30X pA ₂ **=4,88 И. И.*=15; d.r.*=1/10 pA ₂ **=6,25 pA ₂ **=6,44	0,5**: 0,4** 7,5** 9,5**	Shaw, Woolley, 1957; Stone et al., 1961; И. М. Самойло- вич, 1966а Shaw, Woolley, 1957 Offermeier, Ariens, 1966b Offermeier, Ariens, 1966b
2-метил-5-хлоргра- мин 1-Бензил-4-бромгра- мин 5-Бензилоксиграмин		И. И.*= =3—4 И. И.*=1 pA ₂ *= =6,79; И. И.*=10; d. r.*=1/15	100* 1—3*	Erspamer, 1955; Cattanach et al., 1968 Cerletti, 1960 Gaddum et al., 1955; Barlow, Khan, 1955a, b; Cattanach et al., 1968
1-Метил-3,4-дигид- ро-7-метокси-β-кар- болин 10 метокси- гармолан			20—40*	McIsaac et al., 1961

Тип соединения	Общая формула соединения	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₆
Производные 1, 2, 3, 4-тетрагидро-β-карболина			CH ₃ O			
			CH ₃ O			
Производные 1, 2, 3, 4-тетрагидро-γ-карболина		CH ₃	Cl			
		C ₂ H ₅	C			
		H	CF ₃			
Производные лизергиновой кислоты		H	H	N(C ₂ H ₅) ₂		
		H	Br	N(C ₂ H ₅) ₂		
		CH ₂	H	N(C ₂ H ₅) ₂		
		CH ₃	Br	N(C ₂ H ₅) ₂		
		CH ₃	H	N(C ₂ H ₅) ₂		
		CH ₃	H	H		
				N-CH ₂ CH ₂ OH		

Химическое название	Основные синонимы	D-антисеротониновая активность на матке* и желудке** крысы		
		Показатели активности (И. И. 1, d. r. 2, pA ₂ ³)	Относительная активность ⁴	Автор, год
1-(4-Пиридил)-6-метокси-1, 2, 3, 4-тетрагидро-β-карболин 1-Бензил-6-метокси-1, 2, 3, 4-тетрагидро-β-карболин		pA ₂ ^{**} = 6,5 pA ₂ ^{**} = 6,15	10** 6,5	Gryglewski et al., 1966 Gryglewski et al., 1966
3-Метил-6-хлор-1, 2, 3, 4-тетрагидро-γ-карболин 3-Этил-6-хлор-1, 2, 3, 4-тетрагидро-γ-карболин 6-Трифторметил-1, 2, 3, 4-тетрагидро-γ-карболин			50* 50* > 50*	Cattanach et al., 1968 Cattanach et al., 1968 Cattanach et al., 1968
N, N-Диэтиламид-d-лизергиновой кислоты	Delysid, LSD-25, Lysergamid «Spofa», Lysergil	pA ₂ [*] = 8,5; pA ₂ ^{**} = 7,5; ЕД ₅₀ = 22 мкг/л; d. r.* = 20	100	Gaddum et al., 1955; Stone et al., 1961; Gryglewski et al., 1966
2-Бром-N, N-диэтиламид-d-лизергиновой кислоты Этиламид-1-метил-d-лизергиновой кислоты	2-Bromo-LSD. BOL-148		103* 835*	Cerletti, Doepfner, 1958 Erspamer, 1961
N, N-Диэтиламид-1-метил-2-бром-d-лизергиновой кислоты N, N-Диэтиламид-1-метил-d-лизергиновой кислоты	MOB-61 MLD-41		533* 368*	Cerletti, Doepfner, 1958 Cerletti, Doepfner, 1958
N-d-(оксиметил)-пропиламид-1-метил-d-лизергиновой кислоты	Deseril, Désernil, Deserril, Methysergid, Sensert, UML-491		250—400*	Cerletti, Konzelt, 1956; Cattanach et al., 1968

Тип соединения	Общая формула соединения	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
Производные 1, 2, 3, 4-тетрагидро-β-карболина		 $\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$	CH_3O CH_3O			
Производные 1, 2, 3, 4-тетрагидро-γ-карболина		CH_3 C_2H_5 H	Cl C CF_2			
Производные лизергиновой кислоты		H H CH_2 CH_3 CH_3 CH_3	H Br H Br H H	$\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ $\text{N} \begin{matrix} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{H} \end{matrix}$ $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ H N CHCH_2OH CH_2CH_3		

Химическое название	Основные синонимы	D-антисеротониновая активность на матке* и желудке** крысы		
		Показатели активности (И. И. ¹ , d. r. ² , pA ₂ ³)	Относительная активность ⁴	Автор, год
1-(4-Пиридил)-6-метокси-1, 2, 3, 4-тетрагидро-β-карболин 1-Бензил-6-метокси-1, 2, 3, 4-тетрагидро-β-карболин		pA ₂ ^{**} = 6,5 pA ₂ ^{**} = 6,15	10** 6,5	Gryglewski et al., 1966 Gryglewski et al., 1966
3-Метил-6-хлор-1, 2, 3, 4-тетрагидро-γ-карболин 3-Этил-6-хлор-1, 2, 3, 4-тетрагидро-γ-карболин 6-Трифторметил-1, 2, 3, 4-тетрагидро-γ-карболин			50* 50* > 50*	Cattanach et al., 1968 Cattanach et al., 1968 Cattanach et al., 1968
N, N-Диэтиламид-d-лизергиновой кислоты 2-Бром-N, N-диэтиламид-d-лизергиновой кислоты Этиламид-1-метил-d-лизергиновой кислоты N, N-Диэтиламид-1-метил-2-бром-d-лизергиновой кислоты N, N-Диэтиламид-1-метил-d-лизергиновой кислоты N-d-(оксиметил)-пропиламид-1-метил-d-лизергиновой кислоты	Delysid, LSD-25, Lysergamid «Spofa», Lysergil 2-Bromo-LSD. BOL-148 MOB-61 MLD-41 Deseril, Désernil, Deserril, Methysergid, Sensert, UML-491	pA ₂ [*] = 8,5; pA ₂ ^{**} = 7,5; ЕД ₅₀ [*] = = 22 мкг/л; d. r. [*] = 20	100 103* 835* 533* 368* 250—400*	Gaddum et al., 1955; Stone et al., 1961; Gryglewski et al., 1966 Cerletti, Doepfner, 1958 Erspamer, 1961 Cerletti, Doepfner, 1958 Cerletti, Doepfner, 1958 Cerletti, Konzett, 1956; Cattanach et al., 1968

Тип соединения	Общая формула соединения	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
Производные лизергиновой кислоты		COCH ₃	H	N(C ₂ H ₅) ₂		
		H	H	NH- 		
		H	H	NH-CH(CH ₂ OH)CH ₃		
		CH ₃	H	CH ₂ OH NH-CH(CH ₃)		
		H	H	CH-C ₂ H ₅ NH-CH ₂ -OH		
Производные эрголина		CH ₃	CH ₂ NH COO CH ₂ C ₆ H ₅			

¹ И. И. — индекс ингибирования. В приведенных работах соответствует количеству антагониста, необходимому для предотвращения влияния одной весовой единицы серотонина (Shaw, Woolley, 1956).
² d. r. — «drug ratio» — соответствует отношению концентрации серотонина, в которой он вызывает 50% эффект (от максимально возможного) после введения агониста к концентрации антагониста (Gaddum et al., 1955).

Аминоиндолы как антиметаболиты 5-окситриптамина впервые были синтезированы Woolley и Shaw (1953, 1954a, b). Представителями этой группы являются: 2-метил-3-этил-5-аминоиндол, 2,3-диметил-5-аминоиндол, 2-метил-3-этил-5-диметил-аминоиндол (медмаин), 1,2-диметил-3-этил-5-диметил-аминоиндол (метилмедмаин).

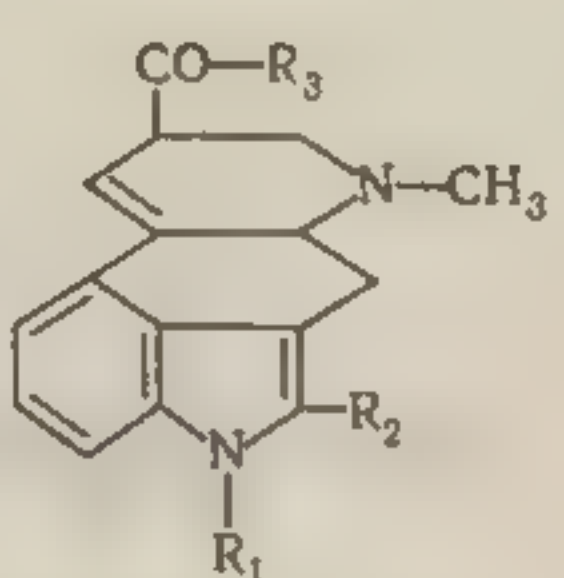

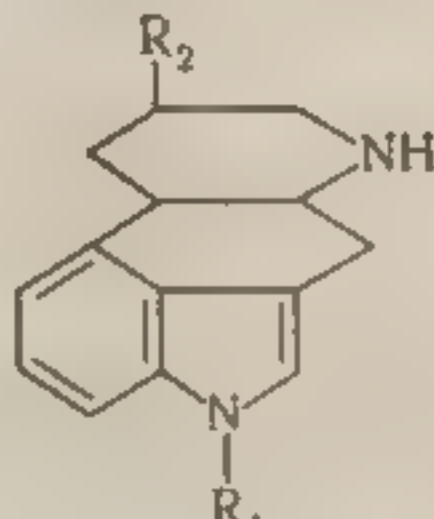
Метильные дериваты и бензильные аналоги 5-окситриптамина и

Химическое название	Химическое название	D-актисеротониновая активность на матке* ■ желудке** крысы		
		показатели активности (И. И. ¹ , d. r. ² , pA ₂ ³)	относительная активность ⁴	автор, год
N, N-Диэтиламид-1-ацетил-d-лизергиновой кислоты	ALD		200*	Cerletti, Konzett, 1956
N-Циклопентиламид-d-лизергиновой кислоты	C ₅ AL,		100*	Votava, Lamblova, 1959
N-(2-Окси-1-метил-этил)амид-d-лизергиновой кислоты	Ergobasin, Ergokline, Ergometrin, Ergonovin, Ergostetrin, Ergotocin		17*	Cerletti, Doepfner, 1958
N-(2-Окси-1-метил-этил)амид-1-метил-d-лизергиновой кислоты	1-Methylegobasin		400*	Erspamer, 1961
N[α-(Оксиметил)-пропил]-амид-d-лизергиновой кислоты	Methylegobasin, Methylegobrevin, Methylegometrin, Methylegonovin (соответствующий малеинат ■ тартрат — Methegin)		60*	Cerletti, Doepfner, 1958
8-β-Карбобензил-оксаминометил-1-метил-10α-эрголин			■ 500 раз активнее UML-491*	Beretta et al., 1955

* pA₂ — наиболее совершенный способ количественного сопоставления активности антагонистов. Соответствует отрицательному lg молярной концентрации антагониста, при использовании которой серотонин в удвоенной дозе дает эффект, вызываемый им в однократной дозе до введения антагониста (Schild, 1947).

⁴ За 100 принята активность ДЛК.

их эфиры: 2-метил-5-окситриптамиин, 2-метил-5-метокситриптамиин, 1,2-диметил-5-метокситриптамиин, 1-метил-5-метокси-N,N-диметилтриптамиин, 1-бензил-5-метокси-N,N-диметилтриптамиин, 1-бензил-5-метокситриптамиин, 1-бензил-2-метил-5-окситриптамиин, 1-бензил-2-метил-5-метокситриптамиин, 1-бензил-2-метил-5-метокси-N,N-диметилтриптамиин, 1-бензил-2-метил-5-(оксиацетгидразид), триптамиин являются антагонистами серотонина.

Тип соединения	Общая формула соединения	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
Производные лизергиновой кислоты		COCH ₃	H	N(C ₂ H ₅) ₂		
		H	H	NH- 		
		H	H	NH-CH(CH ₃)(CH ₂ OH)		
		CH ₃	H	NH-CH(CH ₃)(CH ₂ OH)		
		H	H	NH-CH(CH ₃)(CH ₂ OH)(CH ₂ OH)		
Производные эрголина		CH ₃	CH ₂ NH COO CH ₂ C ₆ H ₅			

¹ И. И. — индекс ингибирования. В приведенных работах соответствует количеству антагониста, необходимому для предотвращения влияния одной весовой единицы серотонина (Shaw, Woolley, 1956).
² d. r. — «drug ratio» — соответствует отношению концентрации серотонина, в которой он вызывает 50% эффект (от максимально возможного) после введения агониста к концентрации антагониста (Gaddum et al., 1955).

Аминоиндолы как антиметаболиты 5-окситриптамина впервые были синтезированы Wooley и Shaw (1953, 1954a, b). Представителями этой группы являются: 2-метил-3-этил-5-аминоиндол, 2,3-диметил-5-аминоиндол, 2-метил-3-этил-5-диметил-аминоиндол (медмаин), 1,2-диметил-3-этил-5-диметил-аминоиндол (метилмедмаин).

Метильные дериваты и бензильные аналоги 5-окситриптамина и

Химическое название	Химическое название	D-антисеротониновая активность на матке* и желудке** крысы		
		показатели активности (И. И. ¹ , d. r. ² , pA ₂ ³)	относительная активность ⁴	автор, год
N, N-Диэтиламид-1-ацетил-d-лизергиновой кислоты	ALD		200*	Cerletti, Konzett, 1956
N-Циклопентиламид-d-лизергиновой кислоты	C ₅ AL,		100*	Votava, Lamblova, 1959
N-(2-Окси-1-метил-этил)амид-d-лизергиновой кислоты	Ergobasin, Ergokline, Ergometrin, Ergonovin, Ergostetrin, Ergotocin		17*	Cerletti, Doepfner, 1958
N-(2-Окси-1-метил-этил)амид-1-метил-d-лизергиновой кислоты	1-Methylergobasin		400*	Erspamer, 1961
N[α-(Оксиметил)-пропил]-амид-d-лизергиновой кислоты	Methylergobasin, Methylergobrevin, Methylergometrin, Methylergonovin (соответствующий малеинат и тартрат — Methegin)		60*	Cerletti, Doepfner, 1958
8-β-Карбобензил-оксиаминометил-1-метил-10α-эрголин			В 500 раз активнее UML-491*	Beretta et al., 1955

* pA₂ — наиболее совершенный способ количественного сопоставления активности антагонистов. Соответствует отрицательному lg молярной концентрации антагониста, при использовании которой серотонин в удвоенной дозе дает эффект, вызываемый им в однократной дозе до введения антагониста (Schild, 1947).

⁴ За 100 принята активность ДЛК.

их эфиры: 2-метил-5-окситриптамиин, 2-метил-5-метокситриптамиин, 1,2-диметил-5-метокситриптамиин, 1-метил-5-метокси-N,N-диметилтриптамиин, 1-бензил-5-метокси-N,N-диметилтриптамиин, 1-бензил-5-метокситриптамиин, 1-бензил-2-метил-5-окситриптамиин, 1-бензил-2-метил-5-метокси-N,N-диметилтриптамиин, 1-бензил-2-метил-5-(оксиацетгидразид), триптамиин являются антагонистами серотонина.

на в отношении гладких мышц сосудов и миометрия (Wooley и Shaw, 1954a; Shaw и Wooley, 1956b, 1957a, b).

Грамин и его 2-, 5- и 4-замещенные: 2-метил-5-хлорограмин, 2-метил-5-бромograмин, 5-бензилоксиграмин, 1-бензил-4-бромograмин, 4-цианograмин, 4-карбометоксиграмин проявляют анти-5-окситриптаминоое действие на изолированной матке крысы, тонкой кишке морской свинки, перфузируемых сосудах уха кролика, в отношении кровяного давления, на мочевом пузыре у собак (Gaddum et al., 1955; Erspamer, 1955).

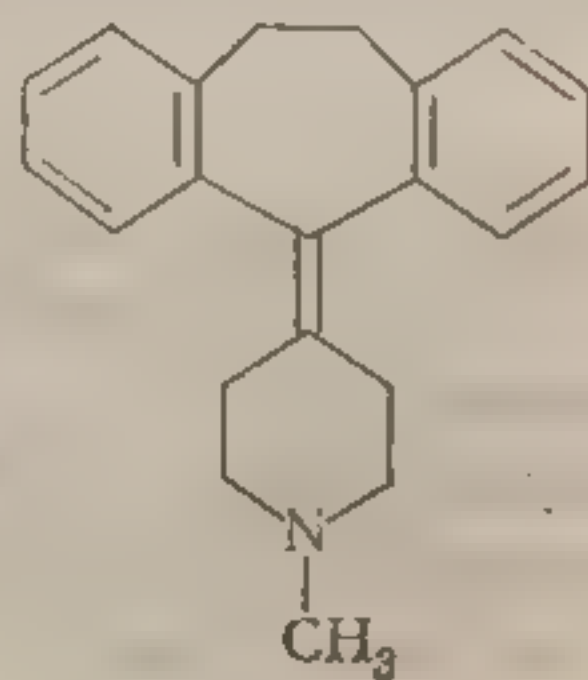
Имеется много антагонистов 5-окситриптамина не индольного строения.

Поскольку 5-окситриптамиин имеет сходство по фармакологическим свойствам с катехоламинами, отдельные симпатолитики, кроме ДЛК, обладают способностью блокировать определенные эффекты серотонина. В частности, дибенамин (N,N-дибензил-хлорэтиламин) предупреждает миотропные эффекты серотонина (Erspamer, 1954; Fruchgott, 1955). По той же причине некоторые симпатомиметические амины, например изопропилнорадреналин, проявляют антагонизм к 5-окситриптамиину по действию на гладкую мускулатуру матки, кишечника, бронхов (Jaques et al., 1956). Stern с соавторами (1956) показали, что адренохром блокирует спазматические эффекты 5-окситриптамина на тонкой кишке морской свинки.

Резерпин ослабляет стимулирующий эффект 5-окситриптамина на матке и толстой кишке крысы, тонкой кишке морской свинки (Gillis, Lewis, 1956).

D-Анти-5-окситриптаминовыми свойствами обладают некоторые производные фенотиазина и прежде всего хлорпромазин. Соответствующие эффекты были отмечены на матке, толстой кишке крыс, тонкой кишке и бронхах морской свинки, капиллярах лапы крысы, кровяном давлении кошки (Gyermeck, 1955; Gyermeck et al., 1956; Benditt, Rowley, 1956; Herxheimer, 1956; Jaques et al., 1956; King, 1957; Doepfner, Cerletti, 1958). Специфичность этого антагонизма можно считать сомнительной, так как хлорпромазин препятствует также бронхоспазму при действии гистамина, ацетилхолина, метахолина и никотина (Schmid et al., 1959).

Некоторые антигистаминные вещества, например 1-метил-4-(5-дибензо-а, е-циклогептатриенилиден)-пиперидина или ципрогептадин, блокируют влияние 5-окситриптамина на артериальное давление собаки, спазматический эффект на изолированной матке крысы и при воспалении лапы крысы (King, 1957; Meier et al., 1957; Doepfner и Cerletti, 1958; Schmid et al., 1959).



Ципрогептадин

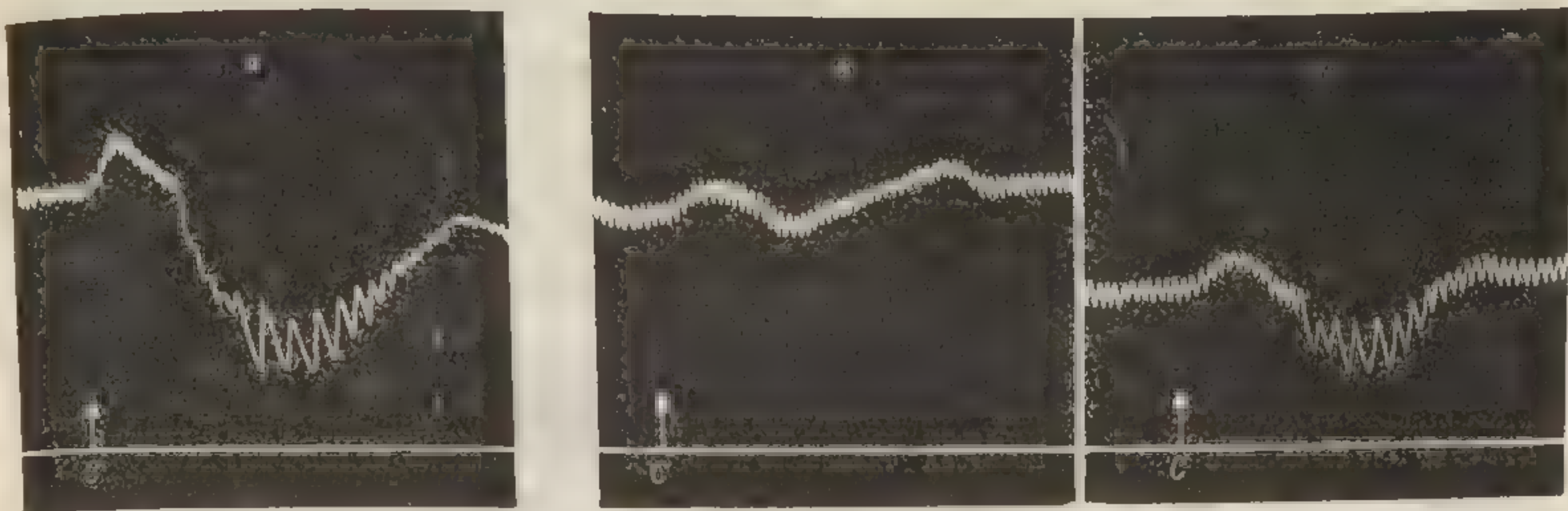


Рис. 63. Влияние типиндола (0,5 мг/кг внутривенно) на рефлекторную брадикардию, вызванную у кошки серотонином (10 мг/кг внутривенно) (И. Н. Пидевич, 1962).

Реакция на серотонин: а — до введения; б — через 1 минуту после введения типиндола; в — через 30 минут. Введение серотонина (С) отмечено вертикальными стрелками.

Как впервые было показано Gaddum с соавторами (Gaddum, Hameed, 1954; Gaddum, Picarelli, 1957), морфин избирательно блокирует нейротропный компонент сокращения изолированной подвздошной кишки морской свинки при действии 5-окситриптамина. Чувствительные к нему рецепторы вегетативных ганглиев Gaddum предложил называть М-структурами. Другие анальгетики группы морфина — дигидроморфин и метадон — также блокируют М-чувствительные к 5-окситриптамину структуры.

Способность морфина блокировать М-структуры в верхнем шейном ганглии была обнаружена Trendelenburg (1957, 1958), а в нижнем мезентериальном ганглии — Gyermek и Bindler (1962).

Кроме анальгетиков, ганглионарные эффекты 5-окситриптамина блокируют многие производные гуанидина (Gyermek, 1961, 1964, 1966), тиопираноиндола (И. Н. Пидевич и соавторы, 1968), индопан (А. П. Гилев и В. М. Куриленко, 1968), анестетики (новокаин, кокаин, совкаин) (Gaddum и Vogt, 1956; Sinha и West, 1953).

Первые попытки найти антагонисты 5-окситриптамина по действию на окончания афферентных нервов были сделаны в Институте фармакологии АМН СССР (В. В. Закусов, 1953). И. Н. Пидевич (1962), учитывая указания Salmoiraghi и др. (1956) на то, что дериваты лизергиновой кислоты не подавляют у кошек гипотензивный эффект 5-окситриптамина, а также собственные данные о том, что антагонисты 5-окситриптамина D- и М-типа не только не предупреждают, но даже усиливают у кошек рефлекс Бецоляда — Яриша, предприняла поиски веществ, способных блокировать действие 5-окситриптамина на рецепторные образования в сердце и легких. Вскоре Н. Ф. Кучеровой с соавторами (1962) в отделе органического синтеза Института фармакологии АМН СССР был получен диэтиламиноэтиловый эфир 1,3,4,5-тетрагидротиопирано-(4,3-в) индолкарбоновой-8-кислоты, названный типиндолом, который, по наблюдениям И. Н. Пидевич (1962), оказался способным предупреждать рефлекс Бецоляда — Яриша при действии 5-окситриптамина (рис. 63). И. Н. Пидевич (1962, 1963) сделала заключение, что этот

ТАБЛИЦА 21

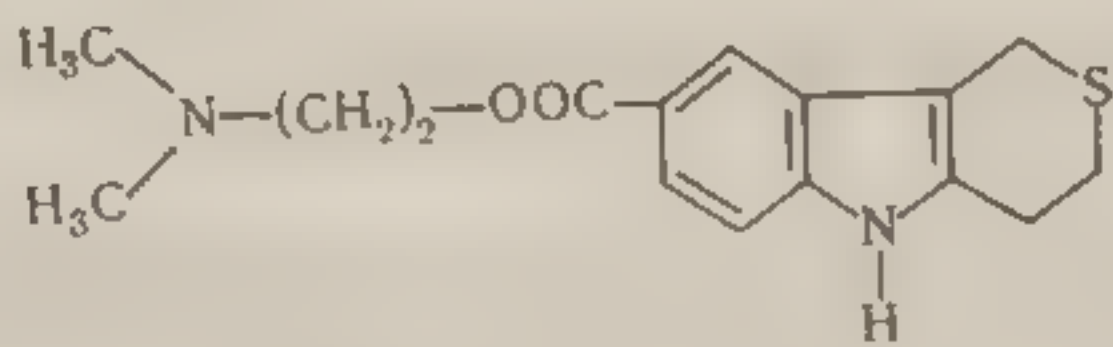
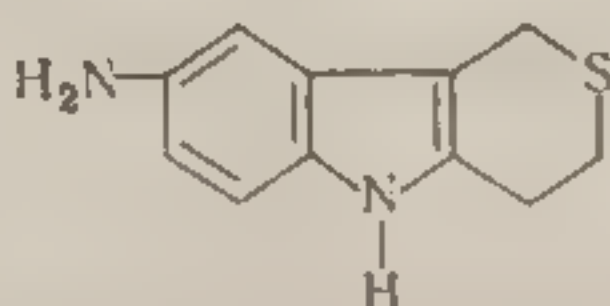
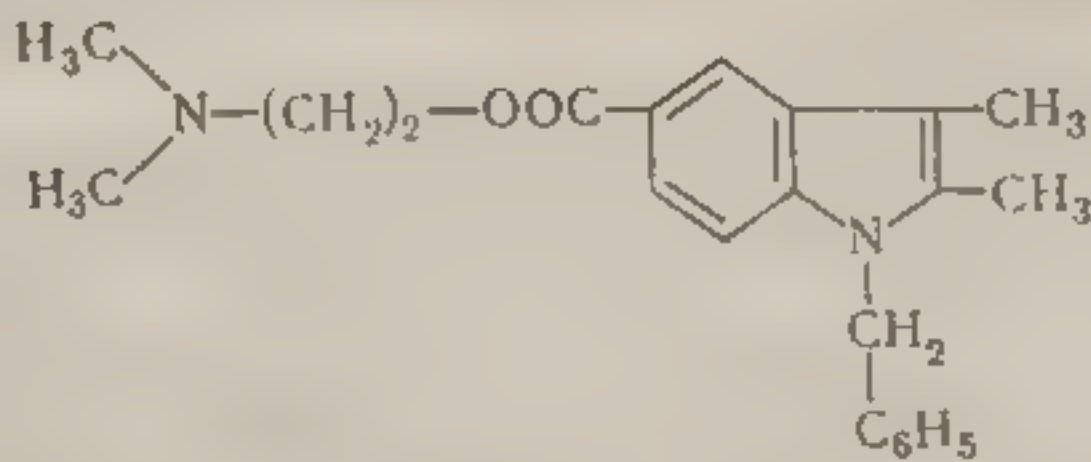
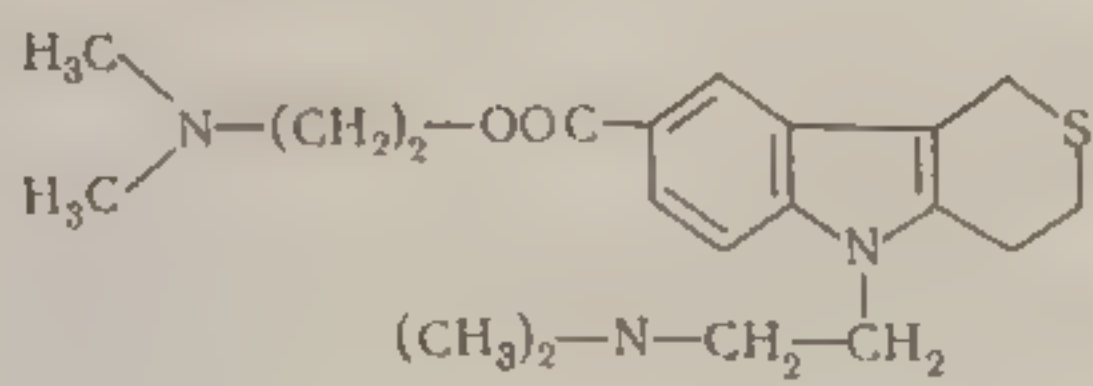
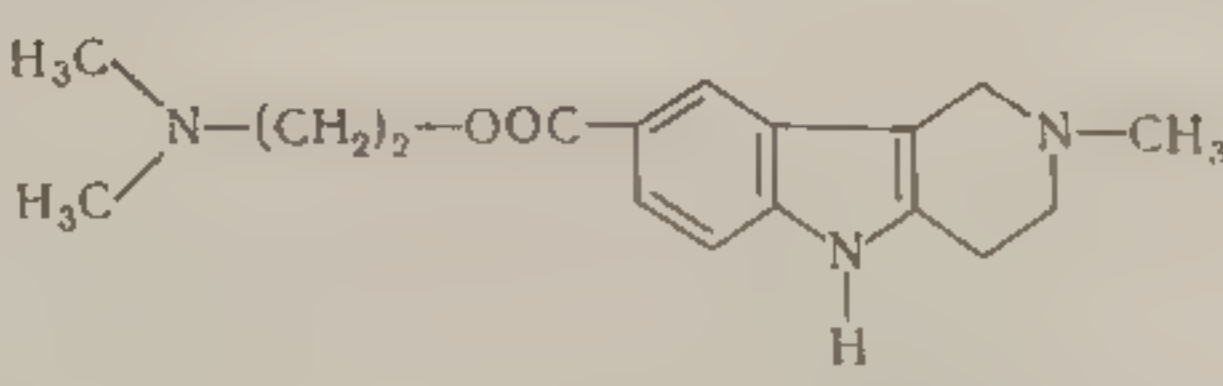
182

водных индола

183

ТАБЛИЦА 21

Зависимость между строением и антисеротониновой активностью в ряду новых производных (по И. Н. Пидевич с соавторами, 1971а)

Шифр	Общая формула соединения	Антисеротониновая		
		D-типа		
		концентрация антагониста, соответствующая pA_2 на матке крысы (в М)	pA_2	активность по сравнению с типиндолом
Типиндол		$5,5 \cdot 10^{-6}$	5,26	1
К-191		$1,3 \cdot 10^{-5}$	4,89	0,41
К-277		$3,8 \cdot 10^{-6}$	5,42	1,44
К-280		$7,9 \cdot 10^{-6}$	5,11	0,69
НШ-134		$5,6 \cdot 10^{-6}$	5,25	0,98

водных индола

активность						
М-типа			Т-типа		ЭД ₅₀ в М на правом предсердии кролика	активность по сравнению с типиндолом
концентрация антагониста, соответствующая рА ₂ на кишке морской свинки (в М)	рА ₂	активность по сравнению с типиндолом	доза, в которой антагонист в два раза повышает порог рефлекторной брадикардии (в мг/кг)	активность по сравнению с типиндолом		
1,1 · 10 ⁻⁶	5,96	1	0,35	1	2,6 · 10 ⁻⁷	1
1,25 · 10 ⁻⁵	4,91	0,09	> 5	< 0,1	1,7 · 10 ⁻⁴	0,0015
5,7 · 10 ⁻⁸	7,25	19,3	3,6	0,12	4 · 10 ⁻⁵	0,007
3,1 · 10 ⁻⁶	5,51	0,35	> 5	< 0,1	3 · 10 ⁻⁵	0,01
До концентрации 1 · 10 ⁻⁵ не активен, свыше — вызывает спазм			0,64	0,55		

Шифр	Общая формула соединения	Антисеротониновая		
		D-типа		
		концентрация антагониста, соответствующая PA_2 на матке крысы (в М)	PA_2	активность по сравнению с типиндолом
АЛА-251		$2,9 \cdot 10^{-6}$	5,54	1,89
К-281 (бракодни)		$6,6 \cdot 10^{-8}$	7,18	83,3
АЛА-306 (диаминд)		$2,9 \cdot 10^{-8}$	7,56	196

эффект не зависит от влияния типиндола на центральные звенья указанного рефлекса, так как не проявляется при введении препарата в позвоночные или сонные артерии, что он не связан с влиянием типиндола на эфферентное звено упомянутого рефлекса, так как препарат не влияет на рефлекторную брадикардию, вызываемую салицилатом натрия. Изучение зависимости доза — эффект и вычисление индекса ингибирования (отношение концентраций или доз двух веществ, при которых их действие постоянно) типиндола привело И. Н. Пидевич (1965б) к выводу, что в данном случае имеется конкурентный антагонизм с 5-окситриптамимином в отношении рецепторных образований сердечно-легочной рефлексогенной зоны. На этом основании И. Н. Пидевич предложила называть соответствующие чувствительные к 5-окситриптамину образования структурами Т-типа в отличие от структур D- и М-типа, которые

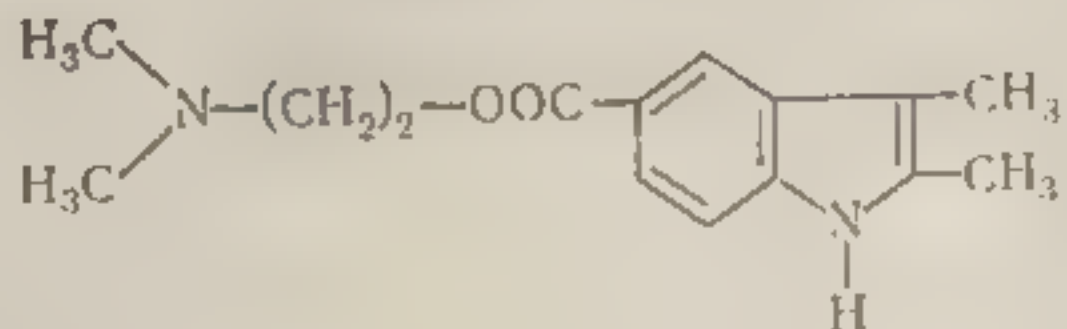
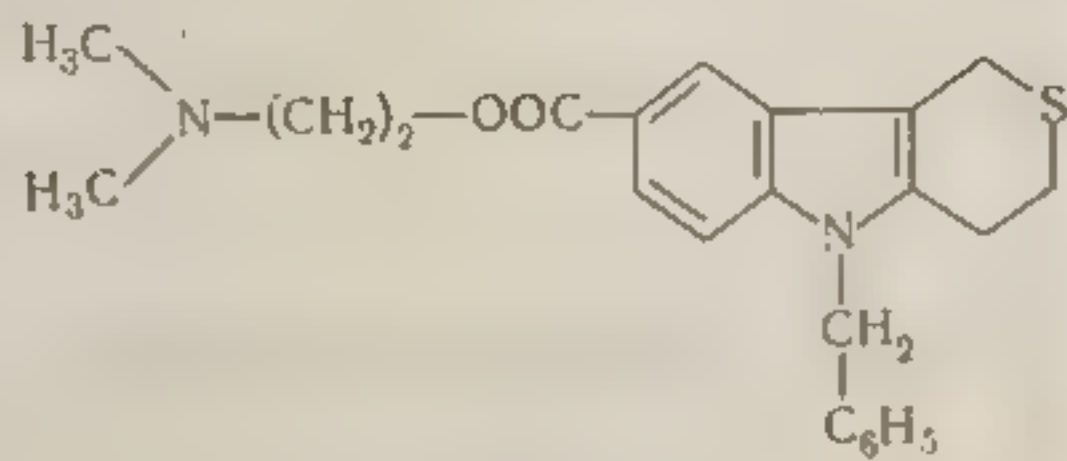
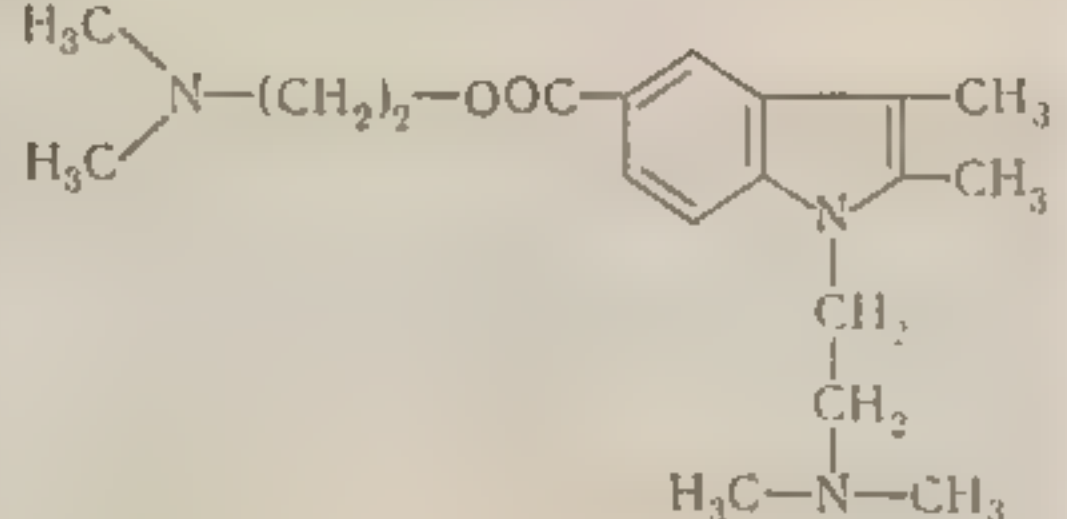
Продолжение						
активность						
М-типа			Т-типа			
концентрация антагониста, соответствующая PA_2 на кишке морской свинки (в М)	PA_2	активность по сравнению с типиндолом	доза, в которой антагонист в два раза повышает порог рефлекторной брадикардии (в мг/кг)	активность по сравнению с типиндолом	ED_{50} в М на правом предсердии кролика	активность по сравнению с типиндолом
$2,5 \cdot 10^{-7}$	6,61	4,4	0,38	0,75	$3,9 \cdot 10^{-7}$	0,66
$2 \cdot 10^{-7}$	6,7	5,5	0,61	0,65	$1,57 \cdot 10^{-5}$	0,02
$4,8 \cdot 10^{-8}$	5,32	0,23	2,75	0,13	$9,3 \cdot 10^{-6}$	0,03

чувствительны к производным ДЛК и морфину, но относительно резистентны к типиндолу (И. Н. Пидевич, 1965б; Pidevich, 1966).

Дальнейшие исследования И. Н. Пидевич по изысканию антагонистов 5-окситриптамина Т-типа привели ее к выводу, что новокаин способен оказывать слабое депримирующее влияние на Т-серотониночувствительные рецепторы легких и сердца. Ксилокаин и совкаин такой способностью не обладают (И. Н. Пидевич, 1965а, б). Новокаиномид в дозах 1—2 мг/кг избирательно угнетает хеморефлексы на серотонин.

Таким образом, среди антагонистов можно различать антагонисты D-, М- и Т-типа (табл. 21).

Мнение И. Н. Пидевич об отличии чувствительных к 5-окситриптамину структур, ответственных за рефлекс Бецоля — Яриша, от структур D- и М-типа нашло подтверждение в опытах И. М. Самойловича (1966),

Шифр	Общая формула соединения	Антисеротониновая		
		D-типа		
		концентрация антагониста, соответствующая $рA_2$ на матке крысы (в М)	$рA_2$	активность по сравнению с типиндолом
АЛА-251		$2,9 \cdot 10^{-6}$	5,54	1,89
К-281 (бракодни)		$6,6 \cdot 10^{-8}$	7,18	83,3
АЛА-306 (диаминд)		$2,9 \cdot 10^{-8}$	7,56	196

эффект не зависит от влияния типиндола на центральные звенья указанного рефлекса, так как не проявляется при введении препарата в позвоночные или сонные артерии, что он не связан с влиянием типиндола на эфферентное звено упомянутого рефлекса, так как препарат не влияет на рефлекторную брадикардию, вызываемую салицилатом натрия. Изучение зависимости доза — эффект и вычисление индекса ингибирования (отношение концентраций или доз двух веществ, при которых их действие постоянно) типиндола привело И. Н. Пидевич (1965б) к выводу, что в данном случае имеется конкурентный антагонизм с 5-окситриптамином в отношении рецепторных образований сердечно-легочной рефлексогенной зоны. На этом основании И. Н. Пидевич предложила называть соответствующие чувствительные к 5-окситриптамину образования структурами Т-типа ■ отличие от структур D- и М-типа, которые

активность						
М-типа			Т-типа		ЭД ₅₀ в М на правом предсердии кролика	активность по сравнению с типиндолом
концентрация антагониста, соответствующая рА ₂ на кишке морской свинки (в М)	рА ₂	активность по сравнению с типиндолом	доза, в которой антагонист в два раза повышает порог рефлекторной брадикардии (в мг/кг)	активность по сравнению с типиндолом		
$2,5 \cdot 10^{-7}$	6,61	4,4	0,38	0,75	$3,9 \cdot 10^{-7}$	0,66
$2 \cdot 10^{-7}$	6,7	5,5	0,61	0,65	$1,57 \cdot 10^{-5}$	0,02
$4,8 \cdot 10^{-6}$	5,32	0,23	2,75	0,13	$9,3 \cdot 10^{-6}$	0,03

чувствительны к производным ДЛК и морфину, но относительно резистентны к типиндолу (И. Н. Пидевич, 1965б; Pidevich, 1966).

Дальнейшие исследования И. Н. Пидевич по изысканию антагонистов 5-окситриптамина Т-типа привели ее к выводу, что новокаин способен оказывать слабое депримирующее влияние на Т-серотониночувствительные рецепторы легких и сердца. Ксилокаин и совкаин такой способностью не обладают (И. Н. Пидевич, 1965а, б). Новокаиномид в дозах 1—2 мг/кг избирательно угнетает хеморефлекс на серотонин.

Таким образом, среди антагонистов можно различать антагонисты D-, M- и T-типа (табл. 21).

Мнение И. Н. Пидевич об отличии чувствительных к 5-окситриптину структур, ответственных за рефлекс Бецоляда — Яриша, от структур D- и M-типа нашло подтверждение в опытах И. М. Самойловича (1966),

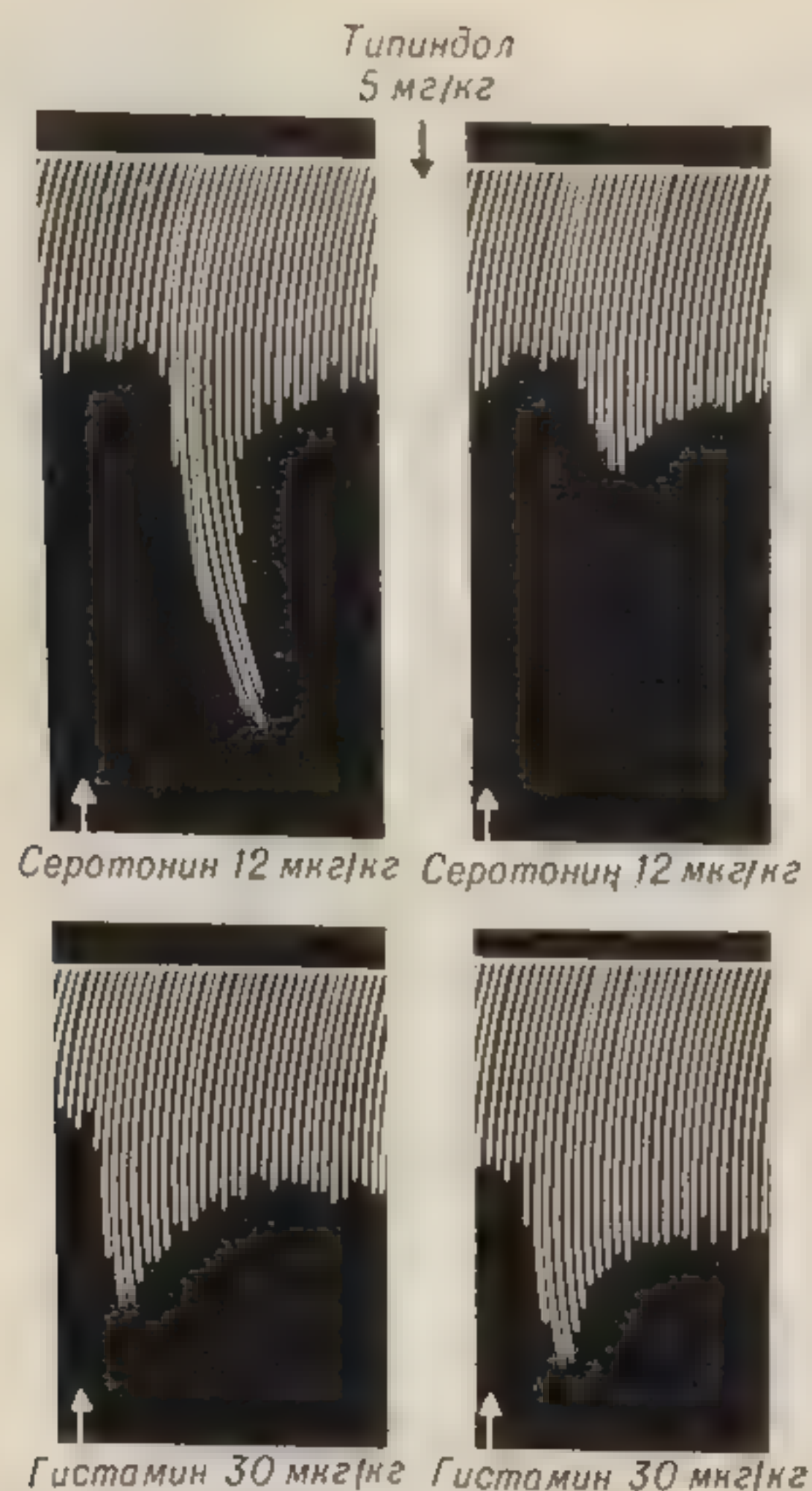


Рис. 64. Влияние типиндола (5 мг/кг внутривенно) на бронхоспазм, возникающий у кошки при внутривенном введении серотонина и гистамина (И. Н. Пидевич, 1963).

Слева — бронхоспазм до введения типиндола; справа — через 5 минут после введения.

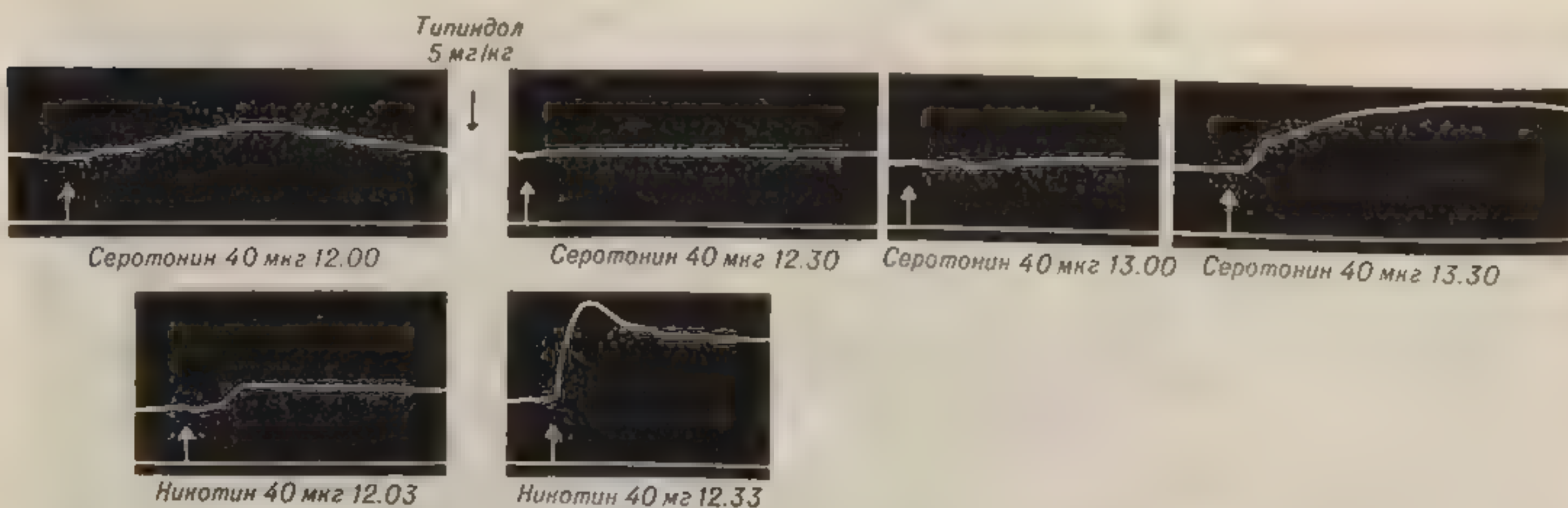


Рис. 65. Влияние типиндола (5 мг/кг внутривенно) на реакции третьего века кошки, вызванные серотонином и никотином (И. Н. Пидевич, 1963).

Верхний ряд — реакции правого третьего века на серотонин, введенный в сосуды правого верхнего шейного ганглия; нижний ряд — реакции левого третьего века на никотин, введенный в сосуды левого верхнего шейного ганглия.

который обнаружил, что этот рефлекс не подавляется дигидроэрготамином, 1-бензил-2-метил-5-метокситриптамином (БАС) и морфином. Кроме того, типиндол обладает активностью в отношении М- и D-5-окситриптаминовых рецепторов, хотя и в слабой степени. В опытах *in vivo* он угнетает миотропные и ганглионарные эффекты серотонина в дозах 5 мг/кг и выше (рис. 64, 65) (И. Н. Пидевич, 1963; И. Н. Пидевич и др., 1967, 1968).

Влияние типиндола на электрические потенциалы в афферентных волокнах, входящих в состав блуждающих нервов на шее, изучал А. П. Гилев (1963). Им было показано, что типиндол подавляет афферентную импульсацию в сердечной веточке блуждающего нерва, вызванную 5-окситриптамином. Как показали Н. В. Каверина с сотрудниками (1965), антагонистическое действие типиндола по отношению к 5-окситриптамину проявляется при экспериментальном инфаркте миокарда. Так, типиндол после внутривенного введения за несколько минут до инъекции 5-окситриптамина в стенку левого желудочка сердца в значительной степени уменьшает размеры инфаркта.

Открытие И. Н. Пидевич и Н. Ф. Кучеровой типиндола послужило поводом для продолжения поиска новых антагонистов 5-окситриптамина Т-типа. Изучение серии про-

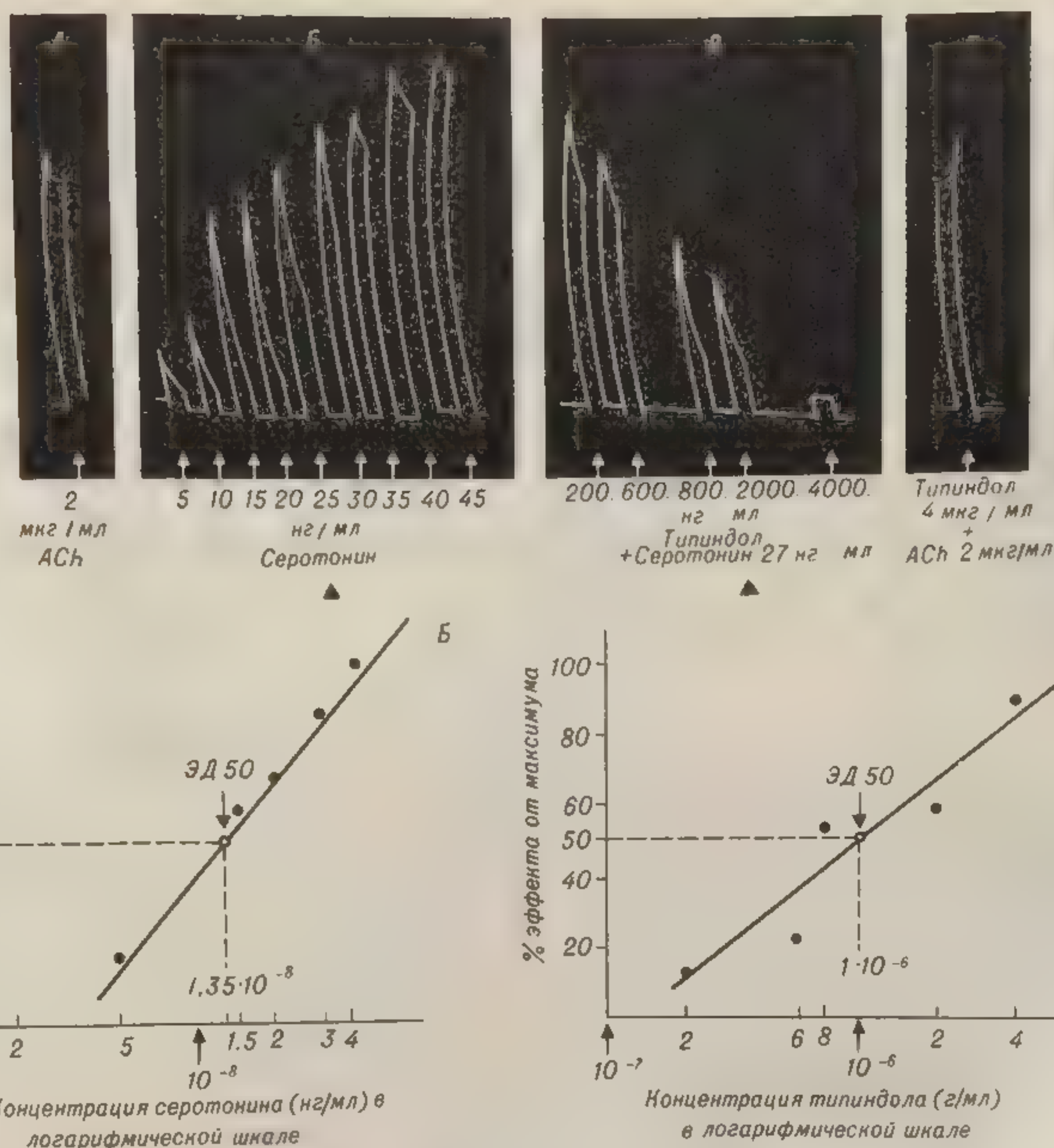


Рис. 66. Определение антисеротониновой активности и избирательности действия типиндола на изолированном роге матки крысы (И. Н. Пидевич, З. П. Сенова, И. Б. Федорова, 1971).

А — реакция на ацетилхолин до введения типиндола; Г — на фоне типиндола; Б — реакция на серотонин до введения типиндола; определение ED_{50} серотонина ($ED_{50}=13.5$ мг/мл); В — реакция на серотонин на фоне типиндола; определение концентрации типиндола, соответствующей ED_{50} , т. е. той концентрации, на фоне которой серотонин в концентрации 27 нг/мл дает такую же реакцию, как серотонин в концентрации 13,5 нг/мл без типиндола. АСн — ацетилхолин.

изводных тетра-гидро-γ-карболина и 2,3-диалкилиндолов на кошках, наркотизированных уретаном и хлоралозой, путем определения дозы, в которой антагонисты в 2 раза повышают порог рефлекторной брадикардии в ответ на 5-окситриптамин, привело И. Н. Пидевич к выводу, что соединения этого ряда уступают типиндолу по Т-антисеротониновой активности (см. табл. 21).

Дальнейшие исследования показали, что для Т-антисеротониновой активности веществ необходимо присутствие аминогруппы в их боковой цепи. Это наводит на мысль о наличии анионного центра в структуре Т-рецептора. Для Т-антисеротониновой активности веществ важен и индольный азот: переход от производных индола к их кислородным изо-

стерам — производным бензофурана — значительно уменьшает активность препаратов. Возможность образования водородной связи при индольном азоте не играет существенной роли во взаимодействии антагонистов с Т-серотонинреактивными структурами (И. Н. Пидевич, Н. Ф. Кучерова, 1971). Все изученные И. Н. Пидевич антагонисты серотонина, судя по энергетическому коэффициенту их высшей заполненной орбиты, обладают умеренными электронодонорными свойствами. Прямой зависимости между величиной этого энергетического коэффициента и антисеротониновой активностью отметить не удастся. Эти данные не позволяют отвергнуть гипотезу Kargerman с соавторами (1959), А. Пюльмана и Б. Пюльмана (1965) о роли электронодонорных свойств серотонина и его антагонистов в их фармакологическом действии. Они лишь свидетельствуют о том, что электронодонорные свойства, если и играют роль в процессе взаимодействия веществ с серотонинореактивными структурами, то роль эта не является ведущей, и важное значение имеют другие факторы (В. Г. Винокуров и И. Н. Пидевич, 1971).

И. Н. Пидевич и соавторы (1968) изучали D-анти-5-окситриптаминовые свойства указанных препаратов на изолированном роге матки крысы по методу, предложенному Gaddum и Hameed (1954); их активность выражалась величиной pA_2 , предложенной Schild (1947) для сравнения активности конкурентных антагонистов; pA_2 — отрицательный логарифм молярной концентрации антагониста, при которой 5-окситриптамиин (или другой миметик) в удвоенной дозе дает такой же эффект, как в одинарной дозе до введения антагониста (рис. 66). В процессе этих исследований найдено два соединения, обладающих отчетливой D-анти-5-окситриптаминовой активностью. Один из них получил название индокарба, а другой — диаминда (см. табл. 21).

Индокарб и диаминд угнетают сокращение матки при действии 5-окситриптамина, не изменяя при том реакции органа на ацетилхолин и брадикинин. Эти оба препарата оказывают слабое влияние на брадикардию, вызываемую 5-окситриптамиином при внутривенном введении. Таким образом, несомненно существует разница между чувствительными к 5-окситриптамиину структурами типа D и T.

Влияние тех же препаратов на структуры, чувствительные к 5-окситриптамиину M-типа, И. Н. Пидевич и соавторы (1968) исследовали в опытах на изолированном отрезке дистального участка тонкой кишки морской свинки, в которой имеются соответствующие структуры, по методу, предложенному Gaddum и Picarelli (1957), в модификации Kostelitz и Robinson (1958). Активность препаратов оценивали по величине pA_2 . Оказалось, что некоторые из них обладают антагонизмом с 5-окситриптамиином в отношении структур типа M. Однако параллелизма между их влиянием на структуры типа M, D и T нет (см. табл. 21).

Наконец, типиндол блокирует влияние 5-окситриптамина на инотропный эффект предсердий кролика, так же как рефлекс Бецоляда — Ярилизм. Следовательно, можно думать, что структуры, чувствительные к 5-окситриптамиину, ответственные за инотропный эффект предсердий кро-

лика, близки или идентичны Т-рецепторам (И. Б. Федорова, 1967; И. Н. Пидевич и др., 1968, 1970).

Большой интерес представляет проблема о центральных антагонистах 5-окситриптамина. Вместе с тем эта проблема является в высшей степени сложной и трудной, так как, с одной стороны, неизвестна его физиологическая роль в нервной деятельности, с другой — изучение эффектов экзогенного 5-окситриптамина сопряжено с многими осложнениями, и часто невозможно дифференцировать его прямое действие на центральную нервную систему от косвенного.

Из антагонистов 5-окситриптамина в отношении центральной нервной системы наибольшую активность проявляют антагонисты D-типа и прежде всего ДЛК. Так, ДЛК предупреждает у животных развитие депрессивного состояния, ступора и кататонии после введения 5-окситриптамина в желудочки головного мозга (Sacchi et al., 1955; Gaddum, Vogt, 1956; Halley, 1957a, b), восстанавливает также условные рефлексy, угнетенные 5-окситриптамином (Cook и Weidley, 1957). Наконец, ДЛК устраняет способность 5-окситриптамина пролонгировать действие наркотических веществ (Shore et al., 1955; Garattini и Valzelli, 1956; Taeschler, 1956; Salmoraghi и Page, 1957).

На основании наблюдений Curtis и Davis (1961) можно ожидать, что чувствительные к 5-окситриптину структуры головного мозга отличаются от рецепторов D-типа. В самом деле, ДЛК при электрофоретическом подведении к одиночным нейронам коленчатого тела вызывает такой же депримирующий эффект, как 5-окситриптин; Krnjevic и Phillis (1963, 1963a) указывают, что ДЛК и 5-окситриптин при ионофоретическом введении оказывают одинаковое депримирующее влияние на вызванные ответы в одиночных нейронах коры головного мозга, и ДЛК не препятствует развитию эффекта 5-окситриптамина в этом плане.

Что касается антагонистов 5-окситриптамина M-типа, то морфин предупреждает у кошек депрессию после введения 5-окситриптамина (Gaddum, Vogt, 1956), но не препятствует его влиянию на язычно-челюстной рефлекс (А. П. Гилев и Э. В. Тетенчук, 1968).

Обширные экспериментальные исследования по изучению влияния периферических антагонистов 5-окситриптамина M- и D-типа на его центральные эффекты были проведены А. П. Гилевым (1970), который, в частности, показал, что некоторые периферические анти-5-окситрипминовые вещества как M-, так и D-типа блокируют центральные эффекты 5-окситриптамина. По мнению А. П. Гилева, такие антагонисты должны обладать специфическими антисеротониновыми свойствами, легко проникать через гемато-энцефалический барьер, не оказывать действия на активность моноаминоксидазы и не вызывать неспецифических изменений в области функциональных систем мозга, где локализуется действие 5-окситриптамина.

А. П. Гилевым было установлено, что различные периферические антагонисты 5-окситриптамина оказывают влияние на отдельные центральные эффекты 5-окситриптамина не в одинаковой степени. Так, M-антагонисты 5-окситриптамина подавляют 5-окситриптофановый гиперкинез у мышей (морфин, октадин) и крыс (морфин). Антагонисты

этого же типа блокируют депримирующее влияние 5-окситриптамина на прессорный каротидный рефлекс у кошек (трансамин). D-антагонисты 5-окситриптамина (мексамин) предотвращают тормозное влияние 5-окситриптамина и 5-окситриптофана на язычно-челюстной рефлекс у кошек. Антагонисты 5-окситриптамина как М-, так и D-типа предупреждают рвотный эффект 5-окситриптофана у кошек (морфин, промедол, мексамин) и его активирующее влияние на спонтанную биоэлектрическую активность коры головного мозга крыс (морфин, мексамин). Кроме того, они угнетают депримирующее действие 5-окситриптофана на реакцию страха у кошек (октадин, мексамин) и условный оборонительный рефлекс у мышей (морфин, дигидроэрготамин, мексамин) и крыс (морфин, промедол, дигидроэрготамин, мексамин). Следует отметить, что, по данным А. П. Гилева, периферические антагонисты 5-окситриптамина М- и D-типа не оказывают влияния на гипотермический и центральный мышечно-расслабляющий эффекты 5-окситриптофана у мышей.

Таким образом, можно согласиться с выводом А. П. Гилева о том, что рецепторы, посредством которых осуществляется действие 5-окситриптамина на различные функциональные системы головного мозга, являются гетерогенными по своей чувствительности к периферическим антагонистам 5-окситриптамина.

В терапии антагонисты 5-окситриптамина нашли ограниченное применение. Некоторые из них, например метисергид и ципрогепталин, применяют при лечении карциноидного синдрома, при котором резко возрастает содержание 5-окситриптамина в крови. При этом заболевании с помощью метисергида удается ликвидировать такие симптомы болезни, как диарея, спазм пищевода (Lanz, 1960; Blumberg et al., 1962; Dubach, Gsell, 1962; Rysanek, Vitek, 1964). Были сделаны попытки использовать BAS для лечения гипертонической болезни (Wilkins, 1956, 1959; Wilkins и Hollander, 1957), но без успеха. Положительные результаты были получены при применении метисергида и ципрогептадина при лечении мигрени (Graham, 1960; Friedman, Losin, 1961; Harris, 1961; Hale, Reed, 1962; Fontan, 1962; Lovshin, 1963). Антагонисты 5-окситриптамина применяют при аллергических заболеваниях (Jensen, 1960; Bailey, 1961; Ballesterio, Zmud, 1961; Girard, 1961; Mallen, Gueva, 1961; Miller, Fishman, 1961; Hajos, 1962; May, 1965). В психиатрии антагонисты 5-окситриптамина имеют пока очень ограниченную сферу применения, так как предположение о его значительной роли в возникновении психических заболеваний не подтвердилось.

ЛИТЕРАТУРА

- Арутюнян Г. С., Машковский М. Д., Рощина Л. Ф. Фармакологические свойства мелатонина. Фармакол. и токсикол., 1963, 26, 650.
Векшина Н. Л. Цит. по Е. А. Громовой, 1966.
Винокуров В. Г., Пидевич И. Н. Энергия высшей заполненной молекулярной орбиты и антисеротониновые свойства веществ. Бюлл. экспер. биол., 1971, 2, 51.
Гилев А. П. Влияние серотонина и его антагонистов на рецепторы сердца. В кн.: Современные проблемы фармакологии. М., 1963, с. 247.

- Гилев А. П. Центральные антагонисты серотонина. Дисс. докт. М., 1970.
- Гилев А. П., Тетенчук Э. В. Влияние периферических антагонистов серотонина и ингибиторов моноаминоксидазы на некоторые центральные эффекты индолалкиламинов. Фармакол. и токсикол., 1968, 31, 2, 159.
- Гилев А. П., Куриленко В. М. Изучение М-антагонистов серотонина в опытах *in vivo*. Фармакол. и токсикол., 1968, 31, 1, 56.
- Громова Е. А. Серотонин и его роль в организме. М., 1966.
- Закусов В. В. О некоторых антагонистах серотонина. Фармакол. и токсикол., 1963, 26, 131.
- Каверина Н. В., Карева Г. Ф., Пидевич И. Н. К фармакологической характеристике серотонинореактивных структур сердца. Фармакол. и токсикол., 1965, 6, 536.
- Куриленко В. М., Хлиенко Ж. Н. Характер влияния 5-окситриптофана на центральную нервную систему. Материалы XI Всесоюзной конференции фармакологов. М., 1965, с. 178.
- Кучерова Н. Ф., Петрученко М. И., Загоревский В. А. Производные индола. X. Синтез некоторых производных 3,4-дигидротиопирано(4,3-в)индола. Журн. орг. хим., 1962, 32, 3645.
- Ланский В. П. Влияние мексамина и мелатонина на скорость кровотока и напряжение кислорода в некоторых областях мозга. Фармакол. и токсикол., 1967, 5, 574.
- Ланский В. П. Влияние серотонина, его предшественника и некоторых метаболитов на мозговое кровообращение. Автор. дисс. канд. М., 1938.
- Максименко С. Ф. Влияние фармакологических веществ на афферентную импульсацию в легочных волокнах блуждающего нерва. Дисс. канд. М., 1968.
- Машковский М. Д. Фармакологические исследования в ряду производных индола. В кн.: Современные проблемы фармакологии. М., 1963, с. 24.
- Машковский М. Д., Арутюнян Г. С. К фармакологии хлоргидрата 5-метокситриптамина (мексамина). Фармакол. и токсикол., 1963, 26, 10.
- Машковский М. Д., Ланский В. П. Влияние дигидроэрготамина на изменение тонуса мозговых сосудов, вызываемое серотином. Фармакол. и токсикол., 1968, 31, 671.
- Машковский М. Д., Рощина Л. Ф. Изучение сравнительного влияния серотонина (5-окситриптамина) и мексамина (5-метокситриптамина) на биоэлектрическую активность головного мозга. Ж. невропатол. и психиатр., 1962, 62, 10, 1508.
- Ноздрачев А. Д. Некоторые данные о действии серотонина на центральную нервную систему. В кн.: Исследования по эволюции нервной деятельности. Л., 1959.
- Пидевич И. Н. Влияние анальгетических и нейролептических средств на коронарный хеморефлекс. В кн.: Новые данные по фармакологии коронарного кровообращения. М., 1960, с. 121.
- Пидевич И. Н. Влияние антагонистов серотонина на рефлексы с рецепторов сердца. Материалы 10-й Всесоюзной конференции фармакологов. Волгоград, 1962, с. 268.
- Пидевич И. Н. Поиски антагонистов серотонина по действию на рецепторы сердца. В кн.: Современные проблемы фармакологии. М., 1963, с. 258.
- Пидевич И. Н. Влияние некоторых анестезирующих веществ на хеморефлексы с сердца и легких. Бюлл. экспер. биол., 1965а, 9, 63.
- Пидевич И. Н. Третий тип серотонинореактивных структур. Материалы 11-й Всесоюзной конференции фармакологов. М., 1965б, с. 240.
- Пидевич И. Н. Современные представления о серотонинореактивных структурах и антагонистах серотонина. В кн.: Фармакология моноаминергических процессов. М., 1971а, с. 276.
- Пидевич И. Н. Влияние новокаинамида на хеморефлексы с сердца и легких. Фармакол. и токсикол., 1971б, 34.
- Пидевич И. Н., Кучерова Н. Ф. К вопросу о механизме взаимодействия веществ с Т-серотонинореактивными структурами сердечно-легочной рефлексогенной зоны. Тезисы III Всесоюзного съезда фармакологов. Киев, 1971.
- Пидевич И. Н., Суровикина М. С., Федорова И. Б. Влияние типиндола на серотонинореактивные структуры D-типа. Фармакол. и токсикол., 1967, 30, 588.
- Пидевич И. Н., Сенова З. П., Федорова И. Б. Поиски блокаторов серотонинореактивных структур гладких мышц, вегетативных ганглиев и нервных окончаний. Тезисы докладов конференции по проблемам направленного изыскания физиологически активных веществ. Ереван, 1968, с. 35.
- Пидевич И. Н., Сенова З. П., Федорова И. Б. Новые данные о Т-серотонинореактивных

- ных структурах. В кн.: Фармакология моноаминергических процессов. М., 1971, с. 313.
- Планельес Х. Х., Попененкова З. А. Серотонин и его значение в инфекционной патологии. М., 1965.
- Пюльман Б., Пюльман А. Квантовая биохимия. М., 1965.
- Самойлович И. М. Фармакологический анализ серотониночувствительных структур. Дисс. канд. Донецк, 1966.
- Сергеева З. Н., Франкштейн С. И. О тонически действующих легочных рецепторах. Физиол. ж. СССР, 1967, 8, 984.
- Столяров Г. В. Лекарственные психозы. М., 1964.
- Ткаченко К. Н. Цит. по Е. А. Громовой, 1966.
- Федорова И. Б. Влияние серотонина и его антагонистов на предсердия кроликов. IV конференция молодых ученых Ин-та фармакологии и химиотерапии АМН СССР. М., 1967, с. 20.
- Anden N. E., Magnusson T., Rosengren E. Occurrence of dihydroxyphenylalanine Decarboxylase in nerves of the spinal cord and sympathetically innervated organs. Acta physiol. scand., 1965, 64, 127.
- Angellucci L. Experiments with perfused frog's spinal cord. Brit. J. Pharmacol., 1956, 11, 161.
- Axelrod J., Weissbach H. Enzymatic o-methylation of n-acetylserotonin to melatonin. Science, 1960, 131, 1312.
- Bailey I. S. Cyproheptadine in treatment of urticaria. Brit. med. J., 1961, 2, 430.
- Ballester L. H., Zmud B. S. Un nuevo antiserotoninico en el tratamiento del asma, jaqueca, urticaria, colitis, grave y enfermedades reumatica. Pressa med. arg., 1961, 48, 89.
- Barlow R. B., Khan I. Actions of some analogues of 5-hydroxytryptamine on the isolated rat uterus and the rat fundus strip preparation. Brit. J. Pharmacol., 1959, 14, 265.
- Bernheimer H., Ehringer H., Heistracher P., Kraupp Q., Lachnit V., Obiditsch-Mayer I., Wenzl M. Biologisch aktives nicht metastasierendes Bronchuscarcinoid mit Linksherz Syndrom. Wien. Klin. Wschr., 1960, 48, 867.
- Benditt E. P., Rowley D. A. Antagonism of 5-hydroxytryptamine by chlorpromazine. Science, 1956, 123, 24.
- Benetato Gr., Tomus L., Grosu L., Bubuiam E., Stefanescu E., Uluiti M. Research of the mechanism of function and physiological significance of chemical transmission system at the level of the higher autonomic centres. J. Physiol. Paris, 1961, 53, 603.
- Bhattacharya B. K. A pharmacological study on the effect of 5-hydroxytryptamine and its antagonists on the bronchial musculature. Arch. int. Pharmacodyn., 1955, 103, 357.
- Blumberg A., Dubach U. C., Kreis W. Klinische und biochemische Untersuchungen beim Carcinoidsyndrom. Dtsch. med. Wschr., 1962, 87, 921.
- Bogdanski D. F., Weissbach H., Udenfriend S. Pharmacological effects of 5-hydroxytryptophan, the precursor of serotonin. Feder. Proc., 1956, 15, 402.
- Bogdanski D. F., Weissbach H., Udenfriend S. Pharmacological studies with the serotonin precursor, 5-hydroxytryptophan. J. Pharmacol. exp. Ther., 1958, 122, 182.
- Bradley P. B., Hance A. J. The effects of intraventricular injections of LSD-25 and 5-hydroxytryptamine on the electrical activity of the conscious cat. J. Physiol., 1956, 132, 50 P.
- Braun K., Stern S. Pulmonary and systematic blood pressure response to serotonin: role of chemoreceptors. Am. J. Physiol., 1961, 201, 369.
- Brodie B. B., Shore P. A. A concept for a role of serotonin and norepinephrine as chemical mediators in the brain. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1957, 66, 631.
- Brown B. P. Lysergic acid diethylamide antagonism of certain drugs. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1957, 66, 677.
- Brown B. P. CNS drugs actions and interactions in mice. Arch. int. Pharmacodyn., 1960, 128, 391.
- Brownlee G., Johnson E. S. The site of the 5-hydroxytryptamine receptor on the intramural nervous plexus of the guinea-pig isolated ileum. Brit. J. Pharmacol. and Chemotherapy, 1963, 21, 306.
- Cahn J., Herold M., Georges G., Pierre R. Action de la Serotonine sur le systeme nerveux central. Therapie, 1958, 13, 3, 464.

- Cahn J., Pierre R., Georges G. Essais d'anesthésie prolongée par la 5-hydroxytryptamine (serotonine) et contrôlée par des drogues à action neurovégétative. 2. Etude chez le Lapin. *Compt. rend. Soc. Biol.*, 1956, 150, 2, 290.
- Carlsson A., Falck B., Hillarp N. A. Cellular localization of brain monoamines. *Acta Physiol. scand.*, 1962, 56, Suppl. 196, 1.
- Carlsson A., Falck B., Fuxe K., Hillarp N. A. Cellular localization of monoamines in the spinal cord. *Acta Physiol. scand.*, 1964, 60, 112.
- Cattanach C. J., Cohen A., Heath-Brown B. Studies in the indole series. Part IV. Tetrahydro-1 H-pyrido (4,3-b)-indoles as Serotonin Antagonists. *J. Chem. Soc. (C)*, 1968, 10, 1235.
- Cerletti A., Doepfner W. Comparative study on the serotonin antagonism of hydrazides of lysergic acid and ergot alkaloids. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1958, 122, 124.
- Cerletti A., Konzett H. Spezifische Hemmung von 5-oxytryptamin—Effekten durch Lysergsaurediethylamid und ähnliche Körper. *Arch. exp. Path.*, 1956, 228, 146.
- Chessin M., Dubnik B., Kramer S. D., Scott C. C. Modifications of pharmacology of reserpine and serotonin by iproniazid. *Fed. Proc.*, 1956, 15, 409.
- Clifton G. A., Atkinson M., Hendrix T. R., Ingelfinger F. G. The effect of 5-hydroxytryptamine upon small intestine motility in man. *J. lab. clin. Med.*, 1956, 48, 796.
- Comroe G. H., Lingen van B., Stroud R. C., Roncoroni A. Reflex and direct cardiopulmonary effect of 5-HO-tryptamine (serotonin). *Amer. J. Physiol.*, 1953, 173, 379.
- Comroe G. H., Mortimer L. The respiratory and cardiovascular responses of temporally separated aortic and carotid bodies to cyanide, nicotine, phenyldiguanide and serotonin. *J. Pharmacol., exptl. Ther.*, 1964, 146, 1, 33.
- Cook L., Weidley E. Behavioral effects of some psychopharmacological agents. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, 66, 740.
- Costa E., Rinaldi F. Biochemical and electroencephalographic changes in the brain of rabbits injected with 5-hydroxytryptophan (influence of chlorpromazine premedication). *Amer. J. Physiol.*, 1958, 194, 214.
- Cronheim G. E., Gourzis J. T. Cardiovascular and behavioral effects of serotonin and related substances in dogs without and with reserpine premedication. *J. Pharmacol.*, 1960, 130, 444.
- Curtis D. R., Davis R. Pharmacological studies upon neurones of the lateral geniculate nucleus of the cat. *Brit. J. Pharmacol.*, 1962, 18, 217.
- Dahlstrom A., Fuxe K. Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. *Acta Physiol. Scand.*, 1964, 62, Suppl. 232, 1.
- Dawes G. S., Comroe J. H. Chemoreflexes from heart and lung. *Physiol. Rev.*, 1954, 34, 167.
- Day M., Vane J. R. An analysis of the direct and indirect actions of drugs on the isolated guinea-pig ileum. *Brit. J. Pharmacol. and Chemotherapy*, 1963, 20, 1, 150.
- Die Stefano V., Leary D. E., Feldman J. Effect of serotonin on cerebral oxygen tension and evoked electrical activity on the cerebral cortex. *Fed. Proc.*, 1956, 15, 417.
- Doepfner W., Cerletti A. Comparison of lysergic acid derivatives and antihistamines as inhibitors of the edema provoked in the rat's paw by serotonin. *Int. Arch. Allergy*, 1958, 12, 89.
- Douglas W. W., Toh C. C. The effect of 5-hydroxytryptamine (serotonin) on respiration in the dog. *J. Physiol. (London)*, 1952, 117, 71.
- Douglas W. W., Toh C. C. The respiratory stimulant action of 5-hydroxytryptamine (serotonin) in the dog. *J. Physiol.*, 1953, 120, 311.
- Dubach U. C., Gsell O. R. Carcinoid syndrome: alleviation of diarrhoea and flushing with "Deseril" and RO 5-1025. *Brit. med. J.*, 1962, 1, 1390.
- Ersparmer V. Pharmakologische Studien über Enteramin III. Über das Vorhandensein eines enteraminähnlichen Stoffes in Milzextrakten. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1940, 125, 343.
- Ersparmer V. Pharmacology of indolealkylamines. *Pharmacol. Rev.*, 1954, 6, 425.
- Ersparmer V. Garmine derivatives antagonistic to 5-hydroxytryptamine. *Science*, 1955, 121, 369.
- Ersparmer V. Recent research in the field of 5-hydroxytryptamine and related indolealkylamines. *Progress in Drug Res.*, 1961, 3, 151.
- Ersparmer V., Asero B. Identification of enteramine the specific hormone of the enterochromaffin cell system, as 5-hydroxytryptamine. *Nature (London)*, 1952, 169, 800.

- Fastier F. N., Speden R. N., Hendrieka Waal. Prolongation of chloralhydrate sleeping time by 5-hydroxytryptamine and by certain other drugs. *Brit. J. Pharmacol.*, 1957, 12, 251.
- Feldberg W., Sherwood S. L. Injection of drugs into the lateral ventricle of the cat. *J. Physiol.*, 1954, 123, 148.
- Feldberg W., Smith A. N. Release of histamine by tryptamine and 5-hydroxytryptamine. *Brit. J. Pharmacol. a. Chemother.*, 1953, 8, 406.
- Fontan M. Migraines, cephees et antiserotonine. *Lille med.*, 1962, 7, 4, 350.
- Fornaroli P., Koller M. 5-HT et barbiturici. *Farmaco (Ed. Sc.) Pavia*, 1954, 9, 546.
- Fornaroli P., Koller M. Sur l'interaction hydroxy-5-tryptamine et narcotiques. *Farmaco (Ed. Sc.) Pavia*, 1955, 10, 91.
- Freyburger W. A., Graham B. E., Rapport M. M., Seay P. H., Cavier W. M., Swoap O. F., van der Brook M. J. The pharmacology of 5-hydroxytryptamine (serotonin). *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1952, 105, 80.
- Friedman A. P., Losin S. Evaluation of UML-491 in the treatment of vascular headaches. *Arch. Neurol.*, 1961, 4, 3, 241.
- Fruchgott R. F. Dibenamine blockade in strips of rabbit aorta and its use in differentiating receptors. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1955, 111, 265.
- Garattini S., Valzelli L. Sostanze interferenti sulla attivita potenziante glüpnotici svolta della serotonina. *Boll. Soc. ital. Biol.*, 1956, sper. 32, 292.
- Gaddum J. H. Antagonism between LSD and 5-hydroxytryptamine. *J. Physiol.*, 1953, 121, 15P.
- Gaddum J. H., Hameed K. A. Drugs which antagonize 5-hydroxytryptamine. *Brit. J. Pharmacol.*, 1954, 9, 240.
- Gaddum J. H., Hameed K. A., Hathaway E., Stephens F. F. Quantitative studies of antagonists for 5-hydroxytryptamine. *Quart. J. exp. Physiol.*, 1955, 40, 49.
- Gaddum J. H., Giarmen N. J. Preliminary studies on the biosynthesis of 5-hydroxytryptamine. *Brit. J. Pharmacol.*, 1956, 11, 88.
- Gaddum J. H., Picarelli Z. P. Two kinds of tryptamine receptors. *Brit. J. Pharmacol.*, 1957, 12, 323.
- Gaddum J. H., Vogt M. Some central actions of 5-hydroxytryptamine, tryptamine and various antagonists. *Brit. J. Pharmacol.*, 1956, 11, 175.
- Gangloff H., Monnier M. Topic action of reserpine, serotonin and chlorpromazine on the unanesthetized rabbit's brain. *Helv. physiol. Acta*, 1957, 15, 83.
- Gertner S. B., Romano A. The effect of various amines on transmission through the superior cervical ganglion of the cat. *Biochem. Pharmacol.*, 1961, 8, 19.
- Gessner P. K., McIsaac W. M., Page J. H. Pharmacological actions of some methoxy-indolealkylamines. *Nature*, 1961, 190, 179.
- Gillis C. N., Lewis J. J. Antagonists of the action of reserpine on smooth muscle. *Nature*, 1956, 178, 4538, 859.
- Ginzel K. H., Kottegoda S. R. The action of 5-hydroxytryptamine and tryptamine on aortic and carotid sinus receptors in the cat. *J. Physiol. (London)*, 1954, 123, 277.
- Girard J. P. Dosages urinaires de la serotonine chez les allergiques. Effets cliniques et biologiques d'un antagoniste, UML-491 (Deseril Sandoz). *Helvet. med. acta*, 1961, 28, 476.
- Gordon P., Haddy F., Lipton M. Serotonin-adrenaline interaction in vivo. *Fed. Proc.*, 1959, 18, 397.
- Graham J. R. Use of a new compound, UNL-491 (1-methyl-d-lysergic acid butanolamide), in the prevention of various types of headache (A pilot study). *New Engl. J. Med.*, 1960, 263, 1273.
- Grandjean E., Baetling K. Die Wirkung von Serotonin (5-hydroxytryptamin) auf eine konditionierte Fluchtreaktion der Ratte. *Helv. physiol. Acta*, 1957, 15, 366.
- Groate W. C., Ryall R. W. Excitatory action of 5-hydroxytryptamine on sympathetic preganglionic neurones. *Exptl. Brain Res.*, 1967, 3, 299.
- Gryglewski R. J., Misztal S. H., Splawinski J., Panczenko B. The influence of some 1-substituted 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline on the Metabolism and Activity of 5-Hydroxytryptamine. *J. Med. Chem.*, 1966, 9, 471.
- Gyermek L. Chlorpromazine: A serotonin antagonist. *Lancet*, 1955, 724.
- Gyermek L. 5-Hydroxytryptamine antagonists. *Pharmacol. Rev.*, 1961, 13, 399.

- Gyermek L. Action of 5-hydroxytryptamine on the urinary bladder of the dog. Arch. internat. Pharmacodyn. et ther., 1962, 137, 137.
- Gyermek L. Action of guanidine derivatives on autonomic ganglia. Arch. internat. Pharmacodyn. et ther., 1964, 150, 570.
- Gyermek L. Drugs which antagonize 5-hydroxytryptamine and related indolealkylamines. In: Hdb. of Experimental Pharmacology. XIX. Berlin. Heidelberg. New York, 1966, p. 471.
- Gyermek L., Bindler E. Blockade of the ganglionic stimulant action of 5-hydroxytryptamine. J. Pharmacol. Exptl. Ther., 1962, 135, 344.
- Gyermek L., Lazar I., Csak A. Zs. The antiserotonin action of chlorpromazine and some other phenothiazine derivatives. Arch. int. Pharmacodyn., 1956, 107, 62.
- Hajos M. K. Clinical studies on the role of serotonin in bronchial asthma. Acta Allergol., 1962, 17, 358.
- Hale A. R., Reed A. J. Prophylaxis of frequent vascular headache with methysergide. Amer. J. Med. Sci., 1962, 243, 92.
- Haley Th. J. Intracerebral injection of psychotomimetic and psychotherapeutic drugs into conscious mice. Acta pharmacol. toxicol., 1957b, 13, 107.
- Haley Th. J. 5-Hydroxytryptamine antagonism by lysergic acid diethylamide after intracerebral injection in conscious mice. J. Amer. pharm. Assoc., 1957a, 46, 428.
- Hamlin K. E., Fischer F. E. The synthesis of 5-Hydroxytryptamine. J. Amer. Chem. Soc., 1951, 73, 5007.
- Hansen K., Zipf H. F. Beziehungen zwischen Bronchotonus und Lungen-vagussafferenzen und ihre pharmakologische Beeinflussung. Arch. exp. Path. Pharmacol., 1960, 240, 253.
- Harris M. C. Prophylactic treatment of migraine headache and histamine cephalalgia with a serotonin antagonist (methysergide). Ann. Allergy, 1961, 19, 5, 500.
- Harry J. The action of drugs on the circular muscle strip from the guinea-pig isolated ileum. Brit. J. Pharmacol. a. Chemother., 1963, 20, 399.
- Hendrix T. R., Atkinson M., Clifton G. A., Ingelfinger F. G. The effect of serotonin on intestinal motor function in man. Clin. res. Proc., 1957a, 5, 19.
- Hendrix T. R., Atkinson M., Clifton J., Ingelfinger F. J. The effect of 5-hydroxytryptamine on intestinal motor function in man. Amer. J. Med., 1957b, 23, 886.
- Hertzler E. C. Serotonin and transmission in sympathetic ganglia. Federat. Proc., 1961, 20, 317.
- Herxheimer H. The 5-hydroxytryptamine shock in the guinea-pig. J. Physiol., 1955, 128, 435.
- Herxheimer H. Bronchoconstrictor agents and their antagonists in the intact guinea-pig. Arch. int. Pharmacodyn., 1956, 104.
- Herz A., Nacimient A. G. Über die Wirkung von Pharmaka auf Neurone des Hippocampus nach mikroelektrophoretischer Verabfolgung. Arch. exp. Pathol. a. Pharmacol., 1965, 251, 295.
- Hess S. M., Doepfner W. Behavioral effects and brain amine content in rats. Arch. internat. pharmacodyn. et Ther., 1961, 134, 89.
- Heymans C., van den Heuvel-Heymans H. Sur la pharmacologie de l'hydroxytryptamine (serotonine) et d'une substance analogue. Arch. int. Pharmacodyn., 1953, 93, 95.
- Hollander W., Michelson A. L., Wilkins W. W. Serotonin and antiserotonins. I, Their circulatory, respiratory and renal effects in man circulation. Circulation, 1957, 16, 246.
- Holtz P., Balzer H., Wettermann E. Die Beeinflussung der Reserpinwirkung auf des Nebennierenmark durch Hemmung der Mono-aminoxidase. Arch. exp. Path. Pharmacol., 1957, 231, 361.
- 5-Hydroxytryptamine and related indolealkylamines. In: Hdb. der Experimentelle Pharmacologie. Berlin, 1966, 19.
- Innes J. R. An action of 5-hydroxytryptamine on adrenaline receptors. Brit. J. Pharm. Chemother., 1962, 19, 427.
- Jacob J. Les antagonistes des actions peripheriques de la 5-hydroxytryptamine. In: Actualites Pharmacologiques. Paris, 1960, 13, 131.
- Jaques P., Bein H. J., Meier R. 5-Hydroxytryptamine antagonists with special reference to the importance of sympathomimetic amines and isopropylnoradrenaline. Helv. physiol. Acta, 1956, 14, 269.

- Jensen K. The effect of antiserotonin (cyproheptodien) and antihistamine on cutaneous allergy. *Acta allergol.*, 1960, 15, 4, 293.
- Karremans G., Isenberg I., Szent-Gyorgyi A. On the mechanism of chlorpromazine. *Science*, 1959, 130, 3383, 1191.
- King T. O. The antagonism of 5-hydroxytryptamine pneumoconstriction. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1957, 110, 71.
- Kobinger W. Beeinflussung der Cardiazolkrampschwelle durch veränderten 5-hydroxytryptamin-Gehalt des Zentralnervensystems. *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 1958, 233, 539.
- Koella W. P., Smythies J. P., Bull D. M. Factors involved in the effect of serotonin on the evoked electrocortical potentials. *Science*, 1959, 129, 1231.
- Koella W. P., Smythies J. R., Bull D. M., Levy C. K. Physiological fraction of the effect of serotonin on evoked potentials. *Am. J. Physiol.*, 1960, 198, 205.
- Kosterlitz H. W., Robinson J. A. The inhibitory action of morphine on the contraction of the longitudinal muscle coat of the isolated guinea-pig ileum. *Brit. J. Pharmacol. a. Chemotherapy*, 1958, 13, 296.
- Krnyjevic K., Phillis J. W. Ionophoretic studies of nerones in the mammalian cerebral cortex. *J. Physiol. (Engl.)*, 1963, 165, 274.
- Kveder S., McIsaac W. M. The metabolism of Melatonin (N-Acetyl-5-methoxytryptamine) and 5-Methoxytryptamine. *J. Biol. Chem.*, 1961, 236, 3214.
- Laborit H., Broussolle B., Perrimond-Trouchet R. Action protectrice de la 5-hydroxytryptamine contre les accidents convulsifs de l'oxygene sous pression chez la souris. *C.r. Soc. Biol. Paris*, 1957, 930.
- Lanz R. Beobachtungen bei einem Karzinoidsyndrom. *Schweiz. med. Wschr.*, 1960, 90, 1046.
- Lembeck F. Die Beeinflussung der Darmmotilität durch Hydroxytryptamin. *Pflüg. Arch. ges. Physiol.*, 1958, 265, 567.
- Lerner A. B., Case J. D., Mori W., Wright M. R. Melatonin in peripheral nerves. *Nature*, 1959, 183, 1821.
- Levy Jeanne. Doit-on impliquer la serotonine dans les processus mentaux. In: *Actualites Pharmacologiques*. Paris, 1959, 12, 193.
- Lovshin L. L. Treatment of histamine cephalalgia with methysergide (UML-491) (based on 159 cases). *Dis. Nerv. syst.*, 1963, 24, 120.
- Mallen M. S., Cueva J. The rise of psychopharmacologica drugs in the treatment of allergic manifestations. *Spanich. Alergia*, 1961, 8, 3.
- Mantegazzini P. Action de la 5-hydroxytryptamine (enteramine) et de l'acetylcholine sur le trace electroencephalographique du chat. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1957, 112, 199.
- Marazzi A. S., Hart E. R. Relationship of hallucinogens to adrenergic cerebral neurohumors. *Science*, 1955, 121, 365.
- Maxwell G. M., Castillo C. A., Clifford J. E., Crumpton C. W., Rowe G. G. Effect of serotonin (5-hydroxytryptamine) on the systematic and coronary vascular bed of the dog. *Am. J. Physiol.*, 1959, 197, 735.
- May K. Periactin (cyproheptadin) w leczeniu przewlekłej pokrzywki. *Polski tygod. lekar.*, 1965, 20, 26.
- McCannon D. M., Horvath S. M. Some effects of serotonin in Pentobarbital anesthetized dogs. *Am. J. Physiol.*, 1954, 179, 131.
- McHaffie R. A., Menebroker L. R., Mahler D. J., Barak A. J. Studies in allergy. II Serotonin levels in human beings and guinea-pigs. *Allergy*, 1960, 31, 106.
- McCubbin G. W., Green J. H., Salmoiraghi G. C., Page J. H. The chemoreceptor stimulant action of serotonin in dogs. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1956, 116, 191.
- McCubbin J. W., Kaneko Y., Page J. H. Inhibition of neurogenic vasoconstriction by serotonin: vasodilator action of serotonin. *Circulat. Res.*, 1962, 11, 74.
- McIsaac W. M., Khairallah Ph., Page J. H. 10-methoxyharmalan, a potent serotonin antagonist which affects conditioned behavior. *Science*, 1961, 134, 3480, 674.
- Medacovic M. Comparisons of potencies of morphinelike analgesics towards 5-hydroxytryptamine on the guineapig ileum. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1958, 114, 201.
- Meier R., Tripod J., Wirz E. Classification d'une serie d'antagonistes de la serotonine et analyse de ses points d'attaques vasculaires periferiques. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1957, 109, 55.

- Micheltson M. L., Hollander W., Lowell F. C. The effect of 5-hydroxytryptamine (serotonin) on the respiration of nonasthmatic subjects. *J. Labor. clin. Med.*, 1958, 51, 57.
- Miller J., Fishman M. A serotonin antagonist in the treatment of allergic and allied disorders. *Ann. Allergy*, 1961, 19, 2, 164.
- Monnier M., Graber S. Actions electro-physiologiques des stimulants du système nerveux central. 1. Systèmes adrenergiques, cholinergiques et neurohumeurs serotoninés. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1960, 124, 281.
- Monnier M., Tissot R. Action de la reserpine et de ses médiateurs (5-hydroxytryptophane-serotonine et DOPA-noradrenaline) sur le comportement et le cerveau du lapin. *Helv. Physiol. Acta.*, 1958, 16, 255.
- Mott I. C., Paintal M. S. The action of 5-hydroxytryptamine on pulmonary and cardiovascular vagal afferent fibres and its reflex respiratory effect. *Brit. J. Pharmacol.*, 1953, 8, 238.
- Offermeier I., Ariens E. J. Serotonin. I. Receptors involved in its action. *Arch. internat Pharmacodyn.*, 1966, 164, 1, 192.
- Page I. H. The vascular action of natural serotonin, 5- and 7-hydroxytryptamine and tryptamine. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1952, 105, 58.
- Page I. H. Serotonin (5-Hydroxytryptaminum), the last four years. *Physiol. Rev.*, 1958, 38, 277.
- Page I. H., McCubbin J. W. The variable arterial pressure response to serotonin in laboratory animals and man. *Circulat. Res.*, 1953a, 1, 354.
- Page I. H., McCubbin J. W. Modification of vascular response to serotonin. *Am. J. Physiol.*, 1953b, 174, 436.
- Paintal M. S. Impulses in vagal afferent fibres from specific pulmonary deflation receptors. The response of these receptors to phenyldiguanide, potato starch, 5-hydroxytryptamine and nicotine, and their role in respiratory and cardiovascular reflexes. *Quart. J. Exp. Physiol.*, 1955, 40, 98.
- Paintal M. S. Excitation of sensory Receptors in the Thoracic and Abdominal viscera. *XX Int. Physiol. Congr. Abstr. of Rev. Brussels*, 1956, p. 78.
- Paintal M. S. The influence of certain chemical substances on the initiation of sensory discharges in pulmonary and gastric stretch receptors and atrial receptors. *J. Physiol.*, 1957, 135, 486.
- Pierre R., Chan J. Essais d'anesthésie prolongée par la 5-hydroxytryptamine. *C.r. Soc. Biol. Paris*, 1955, 149, 1406.
- Pidevich I. N. Pharmacological Characteristics of the serotoninreactive structures of the cardiopulmonary reflexogenic areas. III. International Pharmacological Congress. San Paulo, 1966, abstracts, p. 201.
- Politoff M., Macri F. Pharmacologic differences between isolated perfused arteries of the choroid plexus and of the brain parenchyma. *Internat. J. Neuropharmacol.*, 1966, 5, 155.
- Rambo O. M., Vance V. K., Brown H. The syndrome of intestinal carcinoid with massive hepatic metastases and endocardial fibrosis with tricuspidal and pulmonic stenosis: its recognition and significance. *Am. J. Path.*, 1954, 30, 625.
- Rapport M. M. Serum vasoconstrictor (serotonin). The presence of creatinine in the complex. A proposed structure of the vasoconstrictor principle. *J. Biol. Chem.*, 1949, 180, 961.
- Rapport M. M., Green A. A., Page I. H. Purification of the substances which is responsible for the vasoconstrictor activity of serum. *Fed. Proc.*, 1947, 6, 184.
- Rapport M. M., Green A. A., Page I. H. Crystalline serotonin. *Science*, 1948, 108, 329.
- Reid G., Rand M. Pharmacological actions of 5-hydroxytryptamine (serotonin, thrombocytin). *Nature*, 1952, 169, 801.
- Robertson P. An antagonism of 5-hydroxytryptamine by atropine. *J. Physiol. (London)*, 1953, 121, 54.
- Rothballer A. B. The effect of phenylephrine, methamphetamine, cocaine and serotonin upon the adrenaline-sensitive component of the reticular activating system. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1957, 9, 409.
- Ryšánek K., Vitek V. Comparative study of antiserotonin effects of lysenyl and deseril. *Gastroenterologia*, 1964, 102, 1.

- Sacchi U., Garello L., Dolce G., Bonamini F. L'azione catalettizzante della 5-idrossitriptamina introdotta nella cisterna magna del cane. *Boll. Soc. Ital. Biol.*, 1955, 31, 6, 663.
- Salmoiraghi G. C., Page I. H. Effects of LSD-25, BOL 148, bufotenine, mescaline, and ibogaine on the potentiation of hexobarbital hypnosis produced by serotonin and reserpine. *J. Pharmacol.*, 1957, 120, 20.
- Salmoiraghi G. C., Page I. H., McCubbin J. W. Cardiovascular and respiratory response to intravenous serotonin in rats. *J. Pharmacol.*, 1956, 118, 477.
- Savini E. C. The antagonism between 5-hydroxytryptamine and certain derivatives of lysergic acid. *Brit. J. Pharmacol.*, 1956, 11, 313.
- Schain R. J. Some effects of a monoamine oxidase inhibitors upon changes produced by centrally administered amines. *Brit. J. Pharmacol. a. Chemotherapy*, 1961, 17, 261.
- Schild H. O. PA a new scale for the measurement of drug antagonism. *Brit. J. Pharmacol.*, 1947, 2, 189.
- Schmid E., Zicha L., Scheiffarta F., Buettner O. Untersuchungen über den Antagonismus von Antihistaminen gegen Serotonin. *Arzneimittelforsch.*, 1959, 9, 474.
- Schneider J. A., Yonkman F. F. Action of serotonin (5-hydroxytryptamine) on vagal afferent impulses in the cat. *Am. J. Physiol.*, 1953, 174, 125.
- Schneider J. A., Yonkman F. F. Species differences in the respiratory and cardiovascular response to serotonin. *J. Pharmacol. exp. Therap.*, 1954, 111, 84.
- Schwarz B. E., Wakim K. G., Bickford R. G., Lichtenheld F. R. Behavioral and electroencephalographic effect of hallucinogenic drugs. *Arch. Neurol. Psych.*, 1956, 75, 83.
- Shaw E. W., Wooley D. W. Some serotonin like activities of lysergic acid diethylamide. *Science*, 1956a, 124, 121.
- Shaw E., Wooley D. W. Benzyldimethylbufotenin a powerful antimetabolite of serotonin. *Proc. Soc. exp. Biol. med. (New York)*, 1956b, 93, 217.
- Schaw E., Booley D. W. Synthesis and demonstration of antiserotonin activity of 1-benzyl-2-methyl-5-hydroxytryptamine (BAS-phenol). *Proc. Soc. exp. Biol. med. (New York)*, 1957a, 96, 439.
- Shaw E., Wooley D. W. Indole carboxamidines and aminomethylindoles am metabolites of serotonin. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1957b, 79, 3501.
- Shore P. A., Silver S. L., Brodie B. B. Interaction of reserpine, serotonin and LSD in brain. *Sciences*, 1955, 122, 284.
- Sigg E. B., Caprio G., Schneider J. A. Synergism of amines and antagonism of reserpine to morphine analgesia. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1958, 97, 97.
- Simonescu-Carapancea S., Trinh Binh-Dy, Buduianu Gh. Stadiul inter—infenintari serotoninei si histaminei si rolue acestor relatii in mecanismul sercetiei catecolaminelor. *Studii si cercetari fiziol. Acad. R. P. R.*, 1962, 7, 1, 85.
- Sinha Y. K., West G. B. The antagonism between local anesthetic drugs and 5-hydroxytryptamine. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1953, 5, 370.
- Skinner S. L., Whelan R. F. Carotid body stimulation by 5-hydroxytryptamine in man. *J. Physiol. (London)*, 1962, 162, 1, 35.
- Slater J. H., Davis K. H., Leary D. E., Boyd K. S. The action of serotonin and lysergic acid diethylamide on spinal reflexes. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1955, 113, 48.
- Smith G., Smith A. N. The role of serotonin in experimental pulmonary embolism. *Surg. Gyn. a. Obst.*, 1955, 101, 691.
- Smith A. N., Black J. W., Fisher E. W. Inhibitory effect of 5-hydroxytryptophan on acid gastric secretion. *Nature*, 1957, 180, 1127.
- Smithies J. R., Bull D. M., Koella W. P. The factors involved in the effect of serotonin on the evoked electrocortical potentials. *Fed. Proc.*, 1959, 18, 446.
- Sollero L., Page I. H., Salmoiraghi G. C. Brom-lysergic acid diethylamide: a highly potent serotonin antagonist. *J. Pharmacol.*, 1956, 117, 10.
- Speeter M. E., Heimzelmann R. V., Weissblatt D. I. The synthesis of the blood serum vasoconstrictor principle serotonin creatinine sulfate. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1951, 73, 5514.
- Steel C. W. Malignant carcinoid. *Arch. intern. Med.*, 1962, 110, 763.
- Ste n L. Self-selected brain stimulation reward thresholds modified by drugs. *Fed. Proc.*, 1960, 19, 264.
- Stern P., Hucovic S., Muacevic G. Über die antagonistische. Wirkung des Adrenochroms auf Serotonin an glattmusculigen Organen. *Naturwissenschaften*, 1956, 43, 162.

Stone C. A., W...
antihistamin...
73.
Swank R. L., M...
1964, 10, 5...
Taschler M., C...
Pharmacol...
Thompson J. W...
cat. J. Phys...
Trendelenburg...
on the supe...
Trendelenburg...
the cat. J. ...
Trendelenburg...
mission thro...
Trendelenburg...
lion. In: 5-...
Trendelenburg...
1001.
Trendelenburg...
lian atria.
Udenfriend S.,
stration of i...
Udenfriend S.,
administrat...
Votava Z., Lar...
lysergic aci...
Waalkes T. P.,
druing ana...
Waiton R. P.,
lated comp...
Weissbach H.,
19, 1, 1,
Weissbach H.,
of serotoni...
White T. T., M...
Gastroente...
Wilkins R. W...
255, 115.
Wilkins R. W...
Wilkins R. W...
ly in esse...
1957, 16,
Wilson C. W...
the centra...
Winter C. A...
ned rats. ...
Winter D., T...
der Barbi...
Wooley D. W...
Ther., 19...
Wooley D. W...
mental di...
Wooley D. W...
having un...
111, 43.
Wooley D. W...
1954c, 1

- Stone C. A., Wenger H. C., Ludden C. T., Stavorski J. M., Ross A. C. Antiserotonin-antihistaminic properties of cyproheptadine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1961, 131, 73.
- Swank R. L., Hissen W. Influence of serotonin on cerebral circulation. *Arch. Neurol.*, 1964, 10, 5, 468.
- Taescher M., Cerletti A. Some observations on the interaction of reserpine and LSD. *J. Pharmacol.*, 1957, 120, 179.
- Thompson J. W. Studies on the responses of the isolated nictitating membrane of the cat. *J. Physiol.*, 1958, 141, 46.
- Trendelenburg U. The action of 5-hydroxytryptamine on the nictitating membrane and on the superior cervical ganglion of the cat. *Brit. J. Pharmacol.*, 1956a, 11, 74.
- Trendelenburg U. Modification of transmission through the superior cervical ganglion of the cat. *J. Physiol.*, 1956b, 132, 529.
- Trendelenburg U. The action histamine, pilocarpine and 5-hydroxytryptamine on transmission through the superior cervical ganglion. *J. Physiol.*, 1957, 135, 66.
- Trendelenburg U. The 5-hydroxytryptamine receptors of the cat's superior cervical ganglion. In: 5-Hydroxytryptamine. London — New York — London, 1958, 136.
- Trendelenburg U. Non-nicotinic ganglion-stimulating substance. *Fed. Proc.*, 1959, 18, 1001.
- Trendelenburg U. The action of histamine and 5-hydroxytryptamine on isolated mammalian atria. *J. Pharmacol.*, 1960, 130, 450.
- Udenfriend S., Bogdansky D. F., Weissbach H. Increase in tissue serotonin by administration of its precursor, 5-hydroxytryptophan. *Fed. Proc.*, 1956, 15, 493.
- Udenfriend S., Weissbach H., Bogdansk D. F. Increase in tissue serotonin following administration of its precursor 5-hydroxytryptophan. *J. Biol. Chem.*, 1957, 224, 803.
- Votava Z., Lamplova I. Pharmacological effects of the cyclopentylamide of D-dihydrolysergic acid. *Physiol. bohemosl.*, 1959, 8, 6, 545.
- Waalkes T. P., Coburn H. The role of platelets and the release of serotonin and histamine during anaphylaxis in the rabbit. *J. Allergy*, 1959, 30, 394.
- Waiton R. P., Thompson W. L. Inotropic activity of catechol isomers and a series of related compounds. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1959, 125, 202.
- Weissbach H., Axelrod J. The enzymatic biosynthesis of melatonin. *Fed. Proc.*, 1960, 19, 1, 1, 50.
- Weissbach H., Redfield B. G., Axelrod J. Biosynthesis of melatonin: enzymic conversion of serotonin to N-acetylserotonin. *Biochim. Biophys. Acta*, 1960, 43, 2, 352.
- White T. T., Moggie D. F. The influence of serotonin on gastric mucin production. *Gastroenterology*, 1958, 35, 289.
- Wilkins R. W. Serotonin, antiserotonins and hypertension. *New Engl. J. Med.*, 1956, 255, 115.
- Wilkins R. W. New drugs for the treatment of hypertension. *Ann. Int. Med.*, 1959, 50, 1.
- Wilkins R. W., Hollander W. Serotonin and antiserotonins. II Clinical studies, especially in essential hypertension with the benzyl analogue of serotonin (BAS). *Circulation*, 1957, 16, 256.
- Wilson C. W. M., Brodie B. B. The absence of blood-brain barrier from certain area of the central nervous system. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1961, 133, 3, 332.
- Winter C. A., Flataker L. Effects of lysergic acid diethylamide upon performance of trained rats. *Proc. Soc. Exptl. Biol. a. Med.*, 1956, 92, 285.
- Winter D., Timar M. Experimentelle Untersuchungen über das Wiedereinschlafen aus der Barbituratnarcose erwachter Tiere. *Pharmazie*, 1962, 17, 8, 454.
- Wooley D. W., Shaw E. An antiserotonin which is active when fed. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1953, 108, 87.
- Wooley D. W., Shaw E. A biochemical and pharmacological suggestion about certain mental disorders. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S.*, 1954a, 40, 228.
- Wooley D. W., Shaw E. Pharmacological properties of some antimetabolites of serotonin having unusually high activity on isolated tissue. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1954b, 111, 43.
- Wooley D. W., Shaw E. Some neurophysiological aspects of serotonin. *Brit. Med. J.*, 1954c, 11, 122.

Несомненно, что одним из самых значительных достижений современной фармакологии является открытие нейролептиков, транквилизаторов и других новых психотропных веществ. Эти средства оказались в высшей степени ценными для терапии и нашли применение почти во всех медицинских специальностях. Их применяют в психиатрии, неврологии, хирургии, акушерстве, клинике внутренних болезней, педиатрии, дерматологии. Трудно назвать область практической медицины, в которой не использовались бы эти средства. С появлением психотропных средств впервые стало реальным лечение психических болезней, было усовершенствовано обезболивание при хирургических операциях и созданы эффективные методы лечения многих внутренних болезней, например стенокардии, гипертонической болезни, язвенной болезни и др. Кроме того, психотропные вещества используют для изучения физиологии головного мозга.

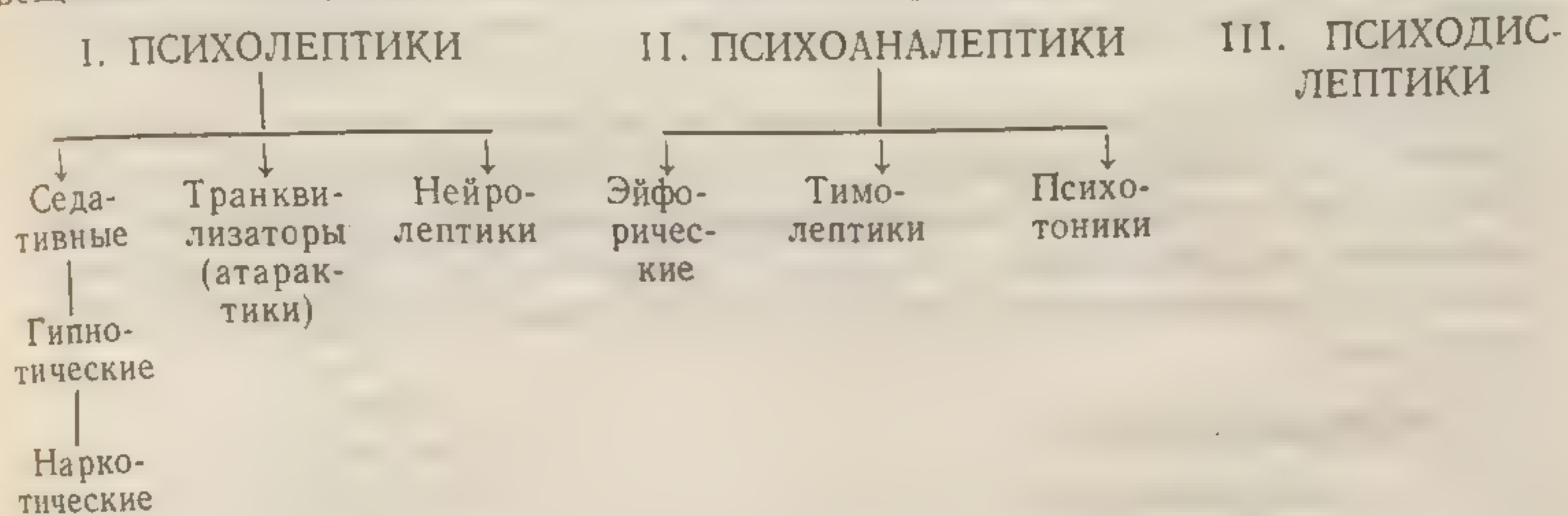
Психотропные средства имеют далекое историческое прошлое. Такие вещества, как опий, гашиш и некоторые другие, применялись с лечебными целями и в быту еще задолго до нашей эры. Однако начало развития современной психофармакологии связано с двумя историческими событиями: одно из них — создание И. П. Павловым метода условных рефлексов, положившего начало объективному изучению высшей нервной деятельности, второе — открытие ларгактила (хлорпромазина). Успехи синтетической химии способствуют получению новых психотропных веществ, принадлежащих по строению к разным классам органических соединений и обладающих разным спектром фармакологического действия (Delay, Deniker, 1961; Parkes, 1961).

По рекомендации Всемирной организации здравоохранения к числу психофармакологических или психотропных средств следует относить вещества, которые «оказывают влияние на психическую функцию, поведение или жизненный опыт» (1969)¹.

Большое и все возрастающее количество психотропных средств вызывает необходимость их классификации. В основу систематики этих средств могут быть положены разные принципы: химическое строение, фармакологические свойства, терапевтическое применение. Соответственно этому предложено много разных классификаций психотропных средств.

¹ Доклад научной группы ВОЗ. Исследования в области психофармакологии. Женева, 1969.

По инициативе Delay и Thuillier (цит. по Friedrich, 1958) психотропные вещества по типу действия часто делят на три класса:



Психолептики оказывают депримирующее влияние на психические функции, но без нарушения сознания и без изменения интеллекта. Их принято разделять на нейролептики и транквилизаторы, или атарактики.

Нейролептики обладают антипсихотическими свойствами, т. е. они способны подавлять различные психотические расстройства (бред, галлюцинации, автоматизм и другие психопатологические синдромы), а также своеобразным седативным действием (устраняют чувство страха, психомоторное беспокойство, аффективную напряженность). Они ослабляют агрессивность, снижают тонус скелетной мускулатуры. Для них типично потенцирование действия наркотиков, снотворных, анальгетиков и ослабление эффектов фенамина. Нейролептики могут вызывать побочные эффекты неврологического характера, особенно экстрапирамидные расстройства и каталепсию. Кроме того, они оказывают влияние на многие вегетативные функции: снижают температуру тела, суживают зрачки, урежают сокращения сердца и т. д. Многие из них обладают адренолитическими, холинолитическими и антигистаминными свойствами.

Транквилизаторы, или атарактики, тоже вызывают седативный эффект и обладают антиневротическими свойствами, но в отличие от нейролептиков не имеют антипсихотических свойств и мало влияют на вегетативные функции.

По общепринятому мнению, для нейролептиков и транквилизаторов характерно преимущественное действие на лимбический мозг, или палеокортекс, чем объясняется их способность вмешиваться в регуляцию эмоциональных реакций. На кору головного мозга (неокортекс) непосредственного влияния они, как правило, не оказывают. В связи с этим корковая деятельность при их влиянии может изменяться лишь вторично, т. е. через посредство других мозговых структур, например вследствие воздействия на активирующую ретикулярную формацию. В этом отношении нейролептики и транквилизаторы отличаются от наркотических веществ.

Психоаналептики, или психостимуляторы, оказывают стимулирующее влияние на функции головного мозга. Отдельную группу психостимуляторов составляют тимолептики, или антидепрессанты, т. е. средства, которые могут выводить человека из состояния депрессии.

Психодислептики, или психотомиметики, вызывают нарушения психической деятельности, которые характеризуются психотическими расстройствами, особенно галлюцинациями, в связи с чем их еще называют галлюциногенами.

Классификация психотропных средств не должна носить формальный характер, а должна отражать их главные фармакологические свойства и механизмы действия. Нам представляется наиболее рациональной классификация психотропных средств по фармакологическим свойствам с учетом их химического строения. Пример такой классификации приводится ниже:

ПСИХОЛЕПТИКИ

НЕЙРОЛЕПТИКИ

ФЕНОТИАЗИНЫ

с алифатической боковой цепочкой

хлорпромазин (аминазин, ларгактил)

левопромазин (нозинан)

с алифатической боковой цепочкой и пиперидиновым циклом

мепазин (пакатал)

с алифатической боковой цепочкой и пиперазиновым циклом

метеразин (компазин)

этаперазин (трилафон)

трифтазин (стелазин)

мажептил (тиоперазин)

френолон

ТИОКСАНТЕНА

хлорпротиксен (труксал)

КАРБОЛИНЫ

карбидин

БУТИРОФЕНОНЫ

галоперидол

галоаннзон

АЛКАЛОИДЫ РАУВОЛЬФИИ

резерпин

СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ РЕЗЕРПИНА

тетрабеназин

бензхинамид

ТРАНҚВИЛИЗАТОРЫ (АТАРАКТИКИ)

ПРОИЗВОДНЫЕ ПРОПАНДИОЛА

мепробамат

ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОДИАЗЕПИНА (ДИАЗЕПОКСИДА)

хлордiazепоксид (либриум, элениум)

дiazепам (валиум, седуксен)

ПРОИЗВОДНЫЕ ОКСАЗИНА

триоксазин

ПРОИЗВОДНЫЕ ДИФЕНИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

бенактизин (амизил)

ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНУКЛИДИНА

оксалидин

ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ (психоаналептики, психотоники)

ПРОИЗВОДНЫЕ ПУРИНА

кофени

ФЕНИЛАЛКИЛАМИНЫ

фенамин
первитин

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИПЕРИДИНА

пиридрол (пипрадрол)
меридил (риталин)

АНТИДЕПРЕССАНТЫ (ТИМОЛЕПТИКИ)

ИНГИБИТОРЫ МАО

гидразиновые

ипразид
ниаламид

негидразиновые

трансамин
индопан

ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Производные иминодобензила

имипрамин
тримепрамин

Производные амитриптилина

амитриптилин

Производные диазафеноксазина

азафен

Производные фенотиазина

фторацизин

Производные сиднонимина

сиднофен

ЛИТИИ

ПСИХОЗОМИМЕТИКИ (психотомиметики, психозогенные вещества, психодислептики, галлюциногены)

мескалин
диэтиламид лизергиновой кислоты (ДЛК)
псилоцибин
адренохром
гармин
бульбокопнин
индийская конопля

Приведенная классификация имеет сходство с классификацией психотропных веществ, рекомендованной научной группой ВОЗ (табл. 22).

Подробные сведения по номенклатуре и классификации психотропных веществ можно получить в монографиях Usdin и Efron (1967), Fridrich (1968). Примером классификации психотропных веществ, основанной на клиническом принципе, может служить классификация, предложенная Г. Я. Авруцким (табл. 23).

В последнее время в литературе встречается новое название группы психотропных веществ — анксиолитики¹, т. е. вещества, устраняющие беспокойство. Таким свойством наряду с другими обладают многие психотропные вещества, в том числе транквилизаторы, нейролептики, наркотические вещества.

¹ Этот термин происходит от английского слова *anxion* — беспокойный и греческого слова *lysis* — растворение.

ТАБЛИЦА 22

Классификация психотропных веществ, рекомендованная научной группой ВОЗ¹

Категория	Характерные представители
Нейролептические средства	Фенотиазины Бутирофеноны Тиоксантены Производные резерпина Бензохинолизины
Седативные средства, снижающие чувство беспокойства	Мепробамат и его производные Диазепоксиды Барбитураты
Антидепрессанты	Ингибиторы моноаминоксидазы (МАО)
Психостимуляторы	Имипрамин, ■ другие трициклические соединения Амфетамин, метилфенидат, пипрадрол Кофеин
Психодислептические средства (галлюциногены)	Диэтиламид лизергиновой кислоты (ДЛК) Мескалин Псилоцибин Диметилтриптофан (ДМТ) Индийская конопля (марихуана, гашиш и т. д.)

¹ Хроника ВОЗ, 1967, 21, 456.

ТАБЛИЦА 23

Клиническая систематика психотропных средств

(Г. Я. Авруцкий, 1964)

Сфера преимущественного применения	Психозы							Неврозы, реактивные состояния, психопатии		
	антипсихотическое				антидепрессивное			успокаивающее		возбуждающее
	седативное	избирательное	общее	стимулирующее	седативное	тимоаналептическое	стимулирующее	седативное	стимулирующее	
Препараты	Аминазин Пропразин Нозинан Труксал Сординол	Трифтазин Метепразин Галоперидол	Мажептил Триперидол	Меллерил Эгаперазин Фрелолон Флуфеназин	Амитриптилин Сурмонтил	Имипрамин Траусабун	Ипразид Нурелал Беназид Трансамин Индопат	Андаксин Элениум Амизил Азафен	Триоксазин Седуксен	Меридил Пипрадрол

тики, стимуляторы и т. д. Поэтому не имеется оснований для выделения анксиолитиков в специальную группу психотропных веществ, тем более что имеется термин «транквилизаторы». Проблеме изучения анксиолитического эффекта у животных посвящен специальный обзор (1970).

Несмотря на то, что эти вещества являются седативными и атарактиками, они могут быть с такой точностью фактам, как свойства у от... Как видно, известно бо... ваемым пси... нервную де... Наибольшее... ниже.

НЕЙРОЛЕПТИКИ

По химическому строению эти препараты делятся на две группы: фенотиазины и бутирофеноны.

1. ФЕНОТИАЗЫ

Это большая группа препаратов, которая применяется в психиатрии и неврологии. В табл. 24. Нейролептические средства имеют седативное и стимулирующее действие. Они вызывают снотворное действие, обладают анальгетическими свойствами. Показал К. (1958), что они вызывают судорожные приступы, влияют на деятельность коры головного мозга. Многие из них вызывают реакцию. Это связано с изменением проницаемости гематоэнцефалического барьера.

Несмотря на очевидную целесообразность классификации психотропных веществ, высказываются мнения (Rilley, Spinks, 1958), что между седативными, гипноседативными, нейролептическими, нейроплегическими и атарактическими средствами принципиальной разницы нет, и они все могут быть объединены под названием «транквилизаторы». Разумеется, с такой точкой зрения согласиться нельзя, так как она противоречит фактам, которые свидетельствуют о различии фармакологических свойств у отдельных психотропных веществ.

Как видно из приведенных выше классификаций, в настоящее время известно большое число химических соединений, обладающих так называемым психотропным действием, т. е. оказывающих влияние на высшую нервную деятельность, поведение и эмоциональное состояние человека. Наибольшее практическое значение из них имеют препараты, описанные ниже.

НЕЙРОЛЕПТИКИ

По химическому строению и фармакологическим свойствам нейролептики разделяют на несколько групп.

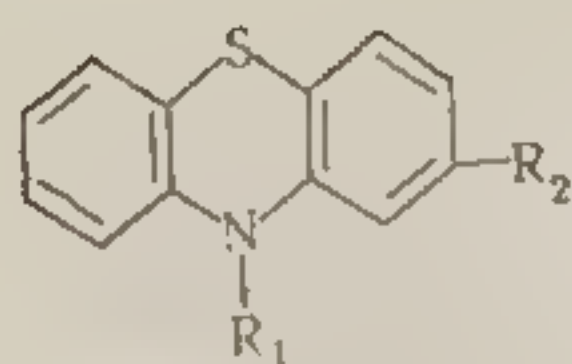
I. ФЕНОТИАЗИНЫ

Это большая группа препаратов, главным представителем которой является хлорпромазин (аминазин) — первый нейролептик, вошедший в медицинскую практику. Путем присоединения к фенотиазину различных радикалов в положении 2 или 10 (аминогруппа) было получено много его производных. Наиболее распространенные из них показаны в табл. 24.

Нейролептики фенотиазинового ряда обладают выраженным атарактическим эффектом, который сопровождается снижением двигательной активности и ослаблением тонуса скелетной мускулатуры. Отчетливого гипнотического действия они не оказывают, но в значительной степени усиливают снотворный эффект барбитуратов, а также действие наркотиков, анальгетиков и анестетиков. При сочетании их с противосудорожными средствами, например дифенином, наблюдается аддитивный эффект. Как показал К. С. Раевский (1967), фенотиазиновые нейролептики мало влияют на судороги, вызванные коразолом, и более активны при судорогах, вызванных электрошоком. По данным Н. А. Круглова и Д. А. Харкевича (1958), нейролептики фенотиазинового ряда (аминазин, мепазин) не влияют на синаптическую передачу возбуждения в сегментарных рефлекторных дугах спинного мозга, но затрудняют ее в тонических центрах стволовой части головного мозга.

Многие нейролептики фенотиазинового ряда подавляют вегетативные реакции. Этому посвящена обширная литература. В частности, было показано ослабление под влиянием аминазина и мепазина рефлекторных изменений артериального давления и дыхания, возникающих при закрытии просвета коронарных сосудов (М. Ю. Ладинская, 1957), по-

ТАБЛИЦА 24
Фенотиазины



Препарат	R ₁	R ₂
----------	----------------	----------------

а) Соединения, содержащие при атоме азота диалкиламиноакильную цепочку

Хлорпромазин (аминазин)	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	Cl
Левомепромазин (нозинан)	$-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	OCH ₃
Метилпромазин (тера-лен)	$-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	

Соединения, содержащие в боковой цепи при атоме азота ядро пиперидина

Мепазин	$-\text{CH}_2-\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}(\text{CH}_3)$	
---------	---	--

в) Соединения, содержащие в боковой цепи при атоме азота пиперазиновый цикл

Метеразин (компазин)	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_4\text{H}_8\text{N})-\text{CH}_3$	Cl
Этаперазин (трилафон)	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_4\text{H}_8\text{N})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$	Cl

Препарат	R ₁	R ₂
Трифтазин (стелазин)	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{CH}_3$	CF ₃
Флюфеназин (лиоген)	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$	CF ₃
Мажептил (тиоперазин)	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{CH}_3$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{S}-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{CH}_3 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$
Френолон	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O} \begin{array}{c} \text{H}_3\text{CO} \\ \\ \text{H}_3\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_3-\text{C}=\text{O} \\ \\ \text{H}_3\text{CO} \end{array}$	Cl

давление аминазином коронарного хеморефлекса (И. Н. Пидевич, 1961), угнетение аминазином рефлексов с легких и плевры (З. Н. Иванова, 1960).

Значительные изменения под влиянием фенотиазиновых нейролептиков возникают в условных рефлексах. По наблюдениям многих авторов, эти вещества оказывают влияние на условные рефлексы в относительно малых дозах. При этом они в большей степени изменяют течение оборонительных, чем пищевых условных рефлексов (П. К. Анохин, 1957; Н. П. Муравьева, 1960; Ф. А. Левтова, 1963). Они затрудняют выработку, увеличивают латентный период, понижают величину и ускоряют угасание условных рефлексов. Они также удлиняют время пробежки в лабиринте, затрудняют оперантные реакции.

Действие нейролептиков фенотиазинового ряда на головной мозг сопровождается отчетливыми изменениями на ЭЭГ. По влиянию на спонтанную ЭЭГ они относятся к категории синхронизирующих веществ, так как подавляют высокочастотную малоамплитудную импульсацию и вызывают медленные потенциалы с большой амплитудой, а также периодические импульсы в виде залпа веретен. Они устраняют десинхронизацию ЭЭГ, возникающую при действии стимуляторов, например фенамина; в подкорковых структурах угнетают как спонтанную электрическую активность, так и вызванные потенциалы. Для действия этих нейролептиков на

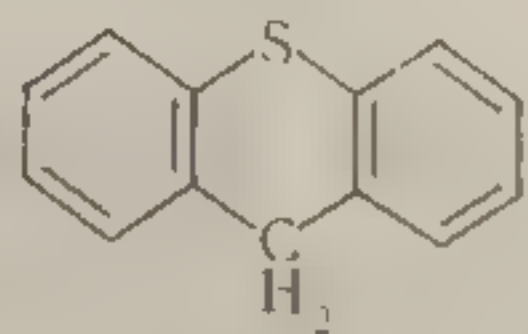
головной мозг характерно ослабление реакции пробуждения, что связано с ослаблением активирующего влияния восходящей системы ретикулярной формации на кору головного мозга. Это явление зависит от блокирования ими передачи импульсов от специфических афферентных путей к диффузным. На передачу возбуждения по специфическим проводящим путям они не оказывают влияния и не изменяют первичных ответов в коре головного мозга при раздражении афферентных нервов (Longo, 1962).

Помимо сказанного, многие нейролептики фенотиазинового ряда обладают противорвотными, гипотермическими, гипотензивными, адренолитическими, холинолитическими и антигистаминными свойствами. Они, в частности хлопромазин, могут оказывать депримирующее действие на эндокринную систему и в первую очередь на гипофиз, но в дозах, которые значительно превышают седативные (de Wied, 1967). Подробные сведения по фармакологии фенотиазиновых нейролептиков приводятся в ряде обзоров и монографий (В. В. Закусов, ред., 1958; Jacobsen, 1959; Bradley, 1963; von Brucke, Hornykiewicz, 1966; Crisomon, 1967; Gordon, 1967; Г. Я. Авруцкий и И. Я. Гурович, 1970).

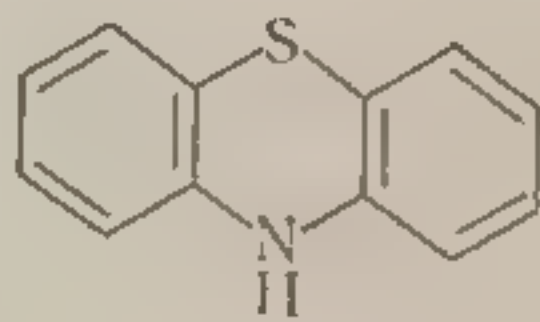
Нейролептики фенотиазинового ряда очень широко используются в клинической практике. Чаще всего их применяют для лечения психических заболеваний, сопровождающихся двигательным возбуждением, бредом, галлюцинациями, фобиями. Они весьма эффективны при многих формах шизофрении, маниакальной стадии циркуляторного психоза и других психических заболеваниях. Большое распространение эти нейролептики получили в анестезиологии для успокоения больных перед хирургическими операциями, потенцирования действия наркотических, анальгетических и анестезирующих средств. Их используют для усиления гипотермии при охлаждении организма. Назначают эти нейролептики в сочетании со снотворными, особенно с барбитуратами, для усиления действия последних. Они находят применение при лечении кожных заболеваний, сопровождающихся зудом.

II. ТИОКСАНТЕНЫ

По химической структуре и фармакологическим свойствам тиоксантены близки к фенотиазинам:



Тиоксантен



Фенотиаз

Подобно фенотиазинам, тиоксантены в опытах на животных понижают спонтанную двигательную активность, потенцируют действие наркотиков, снотворных, анальгетиков, проявляют антагонизм по отношению к фенамину, угнетают условные рефлексы, облегчают приручение живот-

ных, вызывают
творное дей
Из препара
ставляет хлорп
пиден/-тиок

Хлорпротиксе
но иногда ему
эффекты.

III. КАРБОЛИНЫ

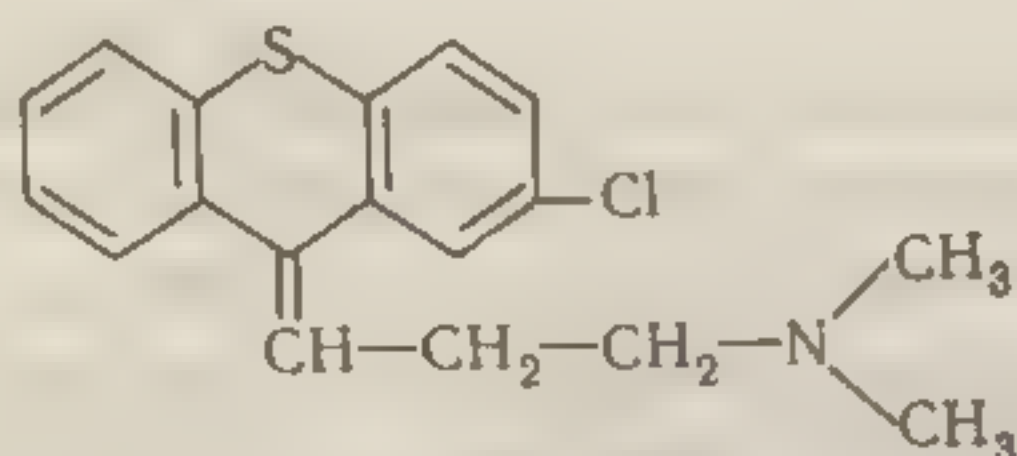
Карбидин — 3,6-дихлоргидрат:

В процессе и
мического стро
СССР Н. Ф. К
который, как п
ствами, характ

Рис. 67. Некотор
ствия и токсичн
на (1) и ам
(Н. К. Барков, 1
По оси ординат —
по оси абсцисс — до
гарифмической шка
агрессивное» дейст
ние условных рефле
тение биоэлектриче
головного мозга;
двигательной акти
щечно-расслабляющ
VI — токсичность.

ных, вызывают каталепсию, снижают температуру тела, оказывают противорвотное действие.

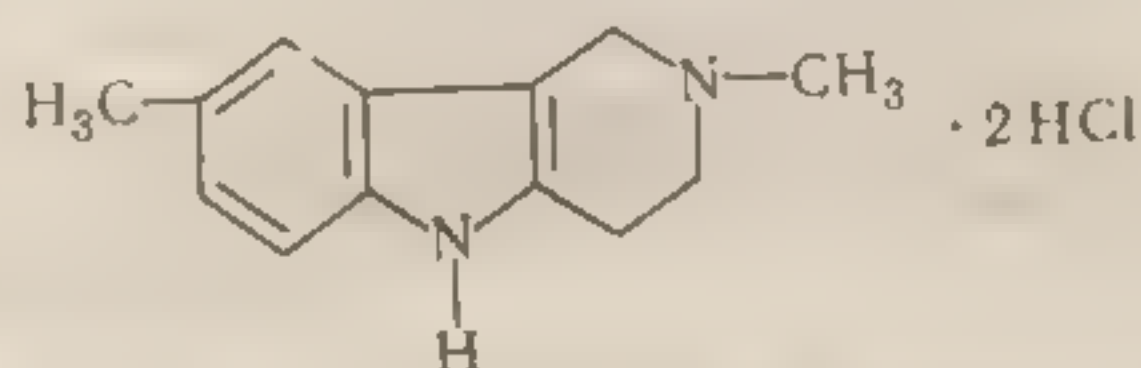
Из препаратов этой группы наибольший практический интерес представляет хлорпротиксен (труксал), т. е. 2-хлор-9-/3- (диметиламино) пропилден/-тиоксантен:



Хлорпротиксен имеет те же показания к применению, что аминазин, но иногда ему отдают предпочтение, так как он реже вызывает побочные эффекты.

III. КАРБОЛИНЫ

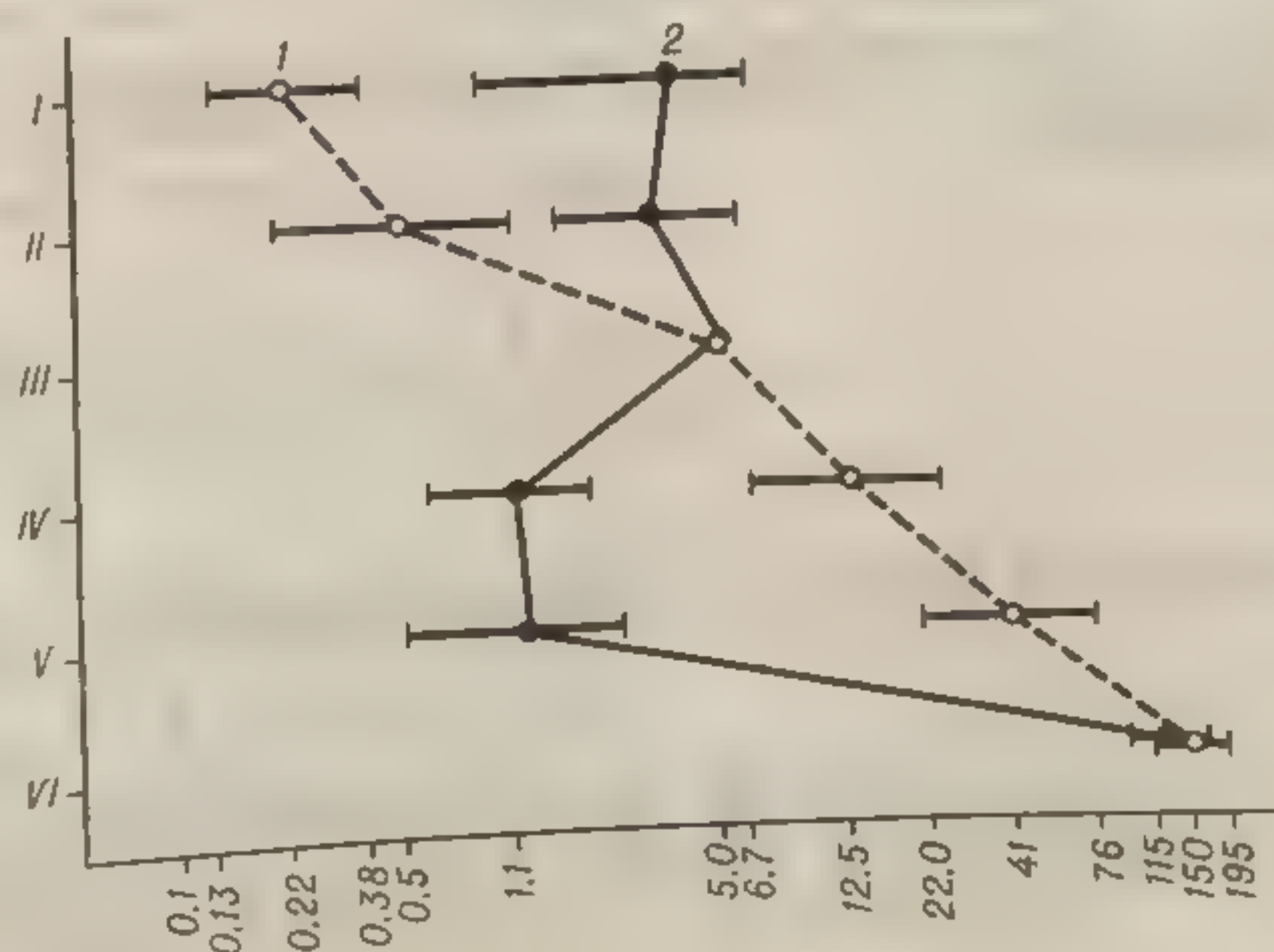
Карбидин — 3,6-диметил, 1, 2, 3, 4, 4а, 9а-гексагидрогамма-карболин дихлоргидрат:



В процессе изучения зависимости фармакологического эффекта от химического строения в ряду карболинов в Институте фармакологии АМН СССР Н. Ф. Кучеровой и сотрудниками был синтезирован карбидин, который, как показал Н. К. Барков (1969, 1971), обладает многими качествами, характерными для нейролептиков: снижает двигательную актив-

Рис. 67. Некоторые виды действия и токсичность карбидина (1) и аминазина (2) (Н. К. Барков, 1969).

По оси ординат — виды действия; по оси абсцисс — дозы (мг/кг) в логарифмической шкале. I — «антиагрессивное» действие; II — угнетение условных рефлексов; III — угнетение биоэлектрической активности головного мозга; IV — угнетение двигательной активности; V — мышечно-расслабляющее действие; VI — токсичность.



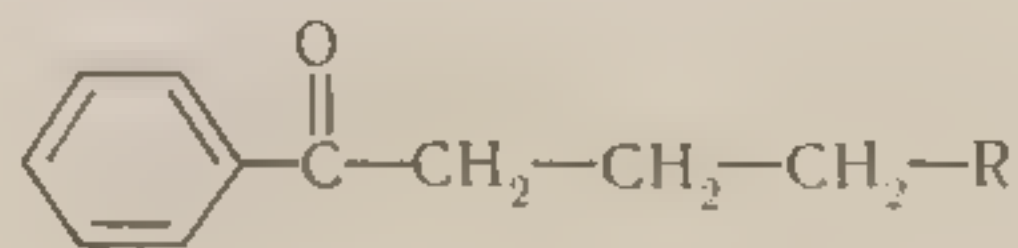
ность, угнетает условные и безусловные оборонительные рефлексы, подавляет эмоциональное возбуждение, проявляет антагонизм в отношении влияния фенамина на двигательную активность, ослабляет биоэлектрическую активность коры головного мозга, усиливает действие наркотических и анальгетических веществ, оказывает противорвотный эффект (рис. 67).

Особенно отчетливо у карбидина выражено антиагрессивное действие. Кроме того, карбидин потенцирует фенаминовую стереотипию, что свидетельствует о его антидепрессантных свойствах.

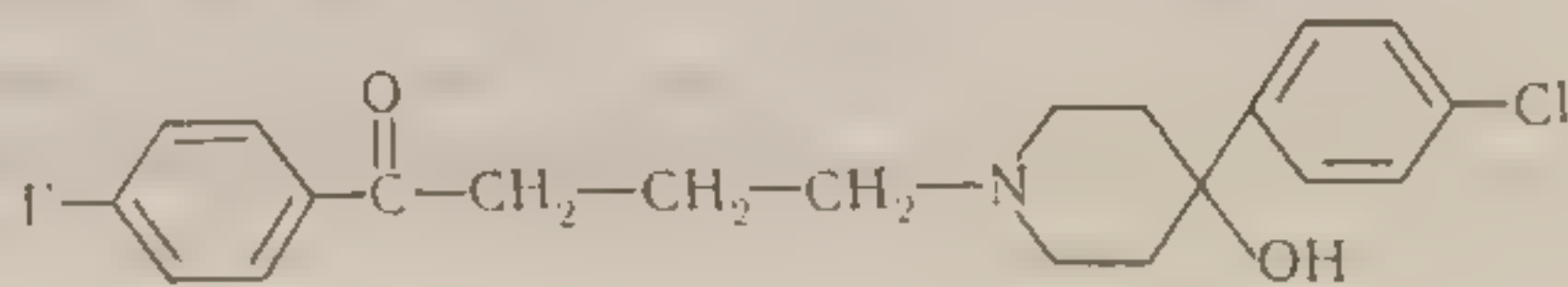
Клинические наблюдения полностью подтвердили экспериментальные данные о фармакологических свойствах карбидина. В результате клинических исследований оказалось, что карбидин может быть отнесен к числу нейролептиков и антидепрессантов.

IV. БУТИРОФЕНОНЫ

К этой группе нейролептиков принадлежат соединения, содержащие пиперидиновый цикл с остатком масляной кислоты, в которой гидроксильный радикал заменен на фенильный:

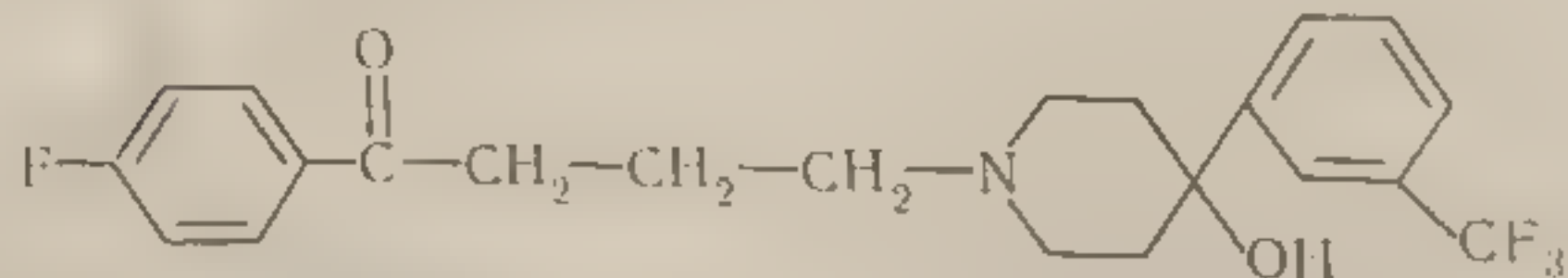


Наиболее известными из них являются: галоперидол [λ -/4- (*n*-хлорфенил)-4-оксипиперидино/-*n*-фторбутирофенон]

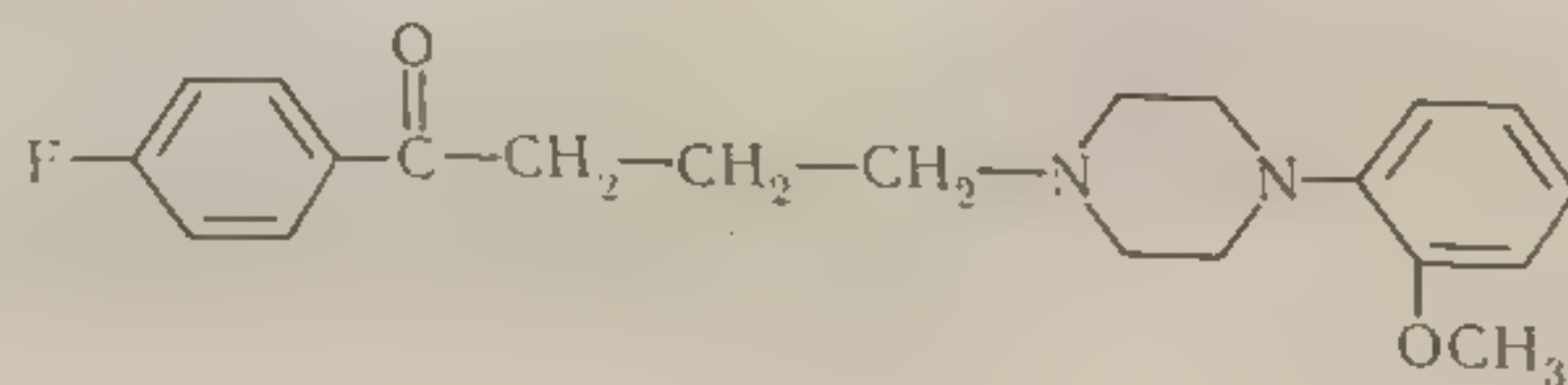


триперидол
тирофенон]

[*n*-фтор- γ -4-окси-4-(3-трифторметилфенил)-пиперидино-бу-



галоанизон [*n*-фтор- γ -/4-(О-метоксифенил)-1-пиперазинил/-бутирофенон]:



дропер
ро-1-пи

Бути
зависим
на от и

По ф

нам: яв

двигате

действи

зинов с

вызыва

реакции

фенотип

чаще во

Бути

заболе

логи (Т

V. АЛКА

Как из

которые

и гипот

По х

гидролиз

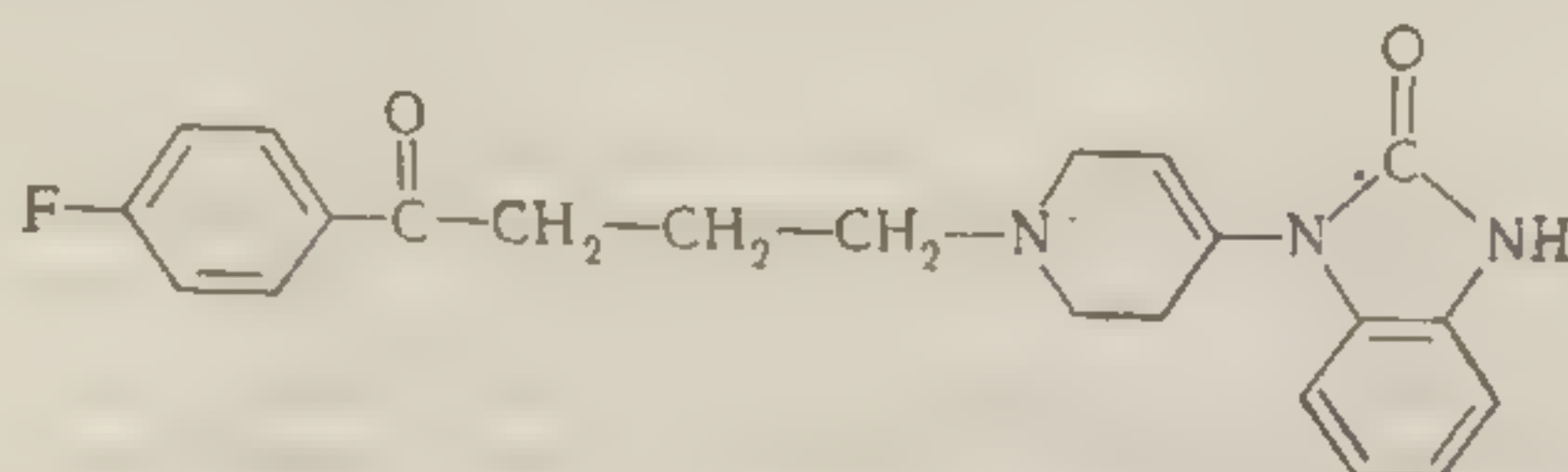
метанол

полный

Фарм
ных и к
1956; Р

8*

дроперидол [*n*-4-фтор-γ-4-(2-оксо-1-бензимидазолил)-1,2,3,6-тетрагидро-1-пиридил/-бутирофенон]:



Бутирофеноны впервые были получены Janssen в процессе изучения зависимости фармакологического действия производных фенилпиперидина от их химического строения (Janssen, 1967).

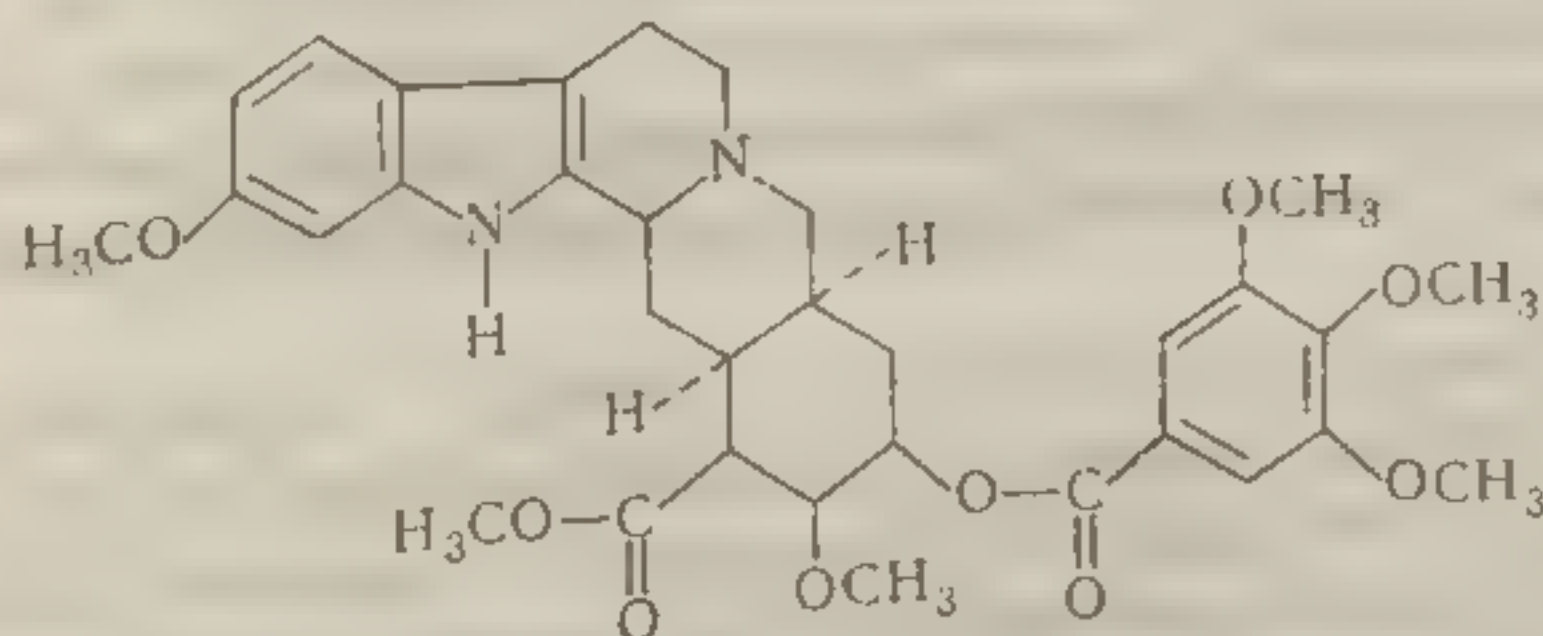
По фармакологическим свойствам бутирофеноны близки к фенотиазинам: являются эффективными психоседативными средствами, понижают двигательную активность, угнетают условные рефлексы, потенцируют действие наркотиков, снотворных, анальгетиков. Но в отличие от фенотиазинов они обладают менее выраженным адренолитическим действием, не вызывают холинолитических эффектов, мало подавляют вегетативные реакции. По нейролептической активности бутирофеноны превосходят фенотиазины. Из побочных явлений бутирофеноны, как и фенотиазины, чаще всего вызывают экстрапирамидные расстройства.

Бутирофеноны нашли применение при лечении некоторых душевных заболеваний, в том числе шизофрении; их используют также анестезиологи (Т. М. Дарбинян, 1969).

V. АЛКАЛОИДЫ РАУВОЛЬФИИ

Как известно, раувольфия содержит свыше 20 алкалоидов, главным из которых является резерпин (серпазил), обладающий нейролептическими и гипотензивными свойствами.

По химическому строению резерпин относится к классу индолов. При гидролитическом расщеплении распадается на резерпиновую кислоту, метанол и 3,4,5-триметоксибензойную кислоту. В 1958 г. осуществлен полный синтез резерпина (Woodward et al., 1958).



Фармакологии резерпина посвящено большое число экспериментальных и клинических исследований (см. библиографию в обзорах Bein, 1953, 1956; Plummer, 1954; Lewis, 1963; Schlittler и Plummer, 1964).

У человека и животных резерпин вызывает своеобразный седативный эффект, проявляющийся снижением спонтанной двигательной активности, уменьшением нервного напряжения, облегчением наступления естественного сна. Резерпин потенцирует снотворное действие барбитуратов, но вместе с тем ослабляет их противосудорожный эффект; уменьшает двигательное возбуждение, вызываемое коразолом, кофеином и кокаином. Однако он не влияет на повышение двигательной активности при действии фенамина, а также на судороги при отравлении стрихнином, пикротоксином, никотином. Снижает величину пищевых и ориентировочных условных рефлексов. На спинномозговые рефлексы выраженного влияния не оказывает.

Изменения ЭЭГ под влиянием резерпина носят неопределенный характер и возникают только после внутривенного введения его в относительно больших дозах. Эти изменения состоят в усилении спонтанной электрической активности коры головного мозга и уменьшении периодичности веретенообразных волн. Вслед за этой фазой десинхронизации резерпин вызывает фазу синхронизации, которая характеризуется медленными потенциалами (Longo, 1962). Более выраженные изменения биоэлектрической активности резерпин вызывает в обонятельном мозге, где усиливается высоковольтная ритмическая импульсация (Himwich, 1962). Влияние резерпина на ЭЭГ, возможно, осуществляется посредством моноаминов, которые им освобождаются.

Резерпин подавляет многие рефлексы на интероцептивные раздражения. Например, по наблюдениям Н. В. Кавериной и Е. С. Миловидовой (1956), резерпин угнетает рефлексы на кровообращение и дыхание с механорецепторов каротидного синуса, толстого кишечника и мочевого пузыря, хеморецепторов перикарда, а также с центральных отрезков блуждающего и большеберцового нервов. Как было найдено этими авторами, резерпин не оказывает влияния на эффективные звенья сосудистых рефлексов. У децеребрированных животных он подавляет интероцептивные рефлексы гораздо слабее. Таким образом, можно предполагать, что угнетающее влияние резерпина на вегетативные рефлексы связано с его действием на центры, расположенные выше уровня продолговатого мозга.

Резерпин стимулирует перистальтику желудочно-кишечного канала и повышает секрецию желудочного сока.

Характерным симптомом действия резерпина являются сужение зрачков и птоз. Миоз имеет центральное происхождение, так как он не развивается после экстирпации цилиарного ганглия или при инстилляции растворов резерпина в конъюнктивальный мешок. У животных миоз при действии резерпина сопровождается расслаблением мигательной перепонки (третьего века).

Резерпин отчетливо и постоянно снижает артериальное давление. Гипотензивный эффект резерпина сопровождается брадикардией. Резерпин обладает также гипотермическими свойствами, но не в такой степени, как аминазин. Под влиянием резерпина происходит заметное понижение обмена веществ, которое сопровождается увеличением веса тела. Резерпин подавляет деятельность щитовидной железы и усиливает функцию надпочечных желез.

Механизм
метаболизма
халаминов
или освобо
симпатиче
крови сна
препятств
держание
(Brodie et
re, 1962).
В связи
другие ал
гипертони

СИНТЕТИЧЕ

В процесс
подобным

ТЕТРАБЕНАЗИ

1, 3, 4, 6, 7
лизин-2-с

По не
подобно
5-окситр

БЕНЗХИНА

2Н-бенз
b-гекса

Механизм седативного и гипотензивного действия резерпина связан с метаболизмом моноаминаргических медиаторов и в первую очередь катехоламинов (адреналин, норадреналин, допамин) и серотонина. Резерпин освобождает норадреналин и серотонин из тканевых депо мозга и симпатических нервных окончаний, отчего содержание этих медиаторов в крови сначала повышается, а затем понижается. Кроме того, резерпин препятствует депонированию моноаминов в тканях. В результате их содержание в головном мозге, сердце и кровеносных сосудах снижается (Brodie et al., 1957; Carlsson et al., 1957; Pletscher et al., 1956; Shore, 1962).

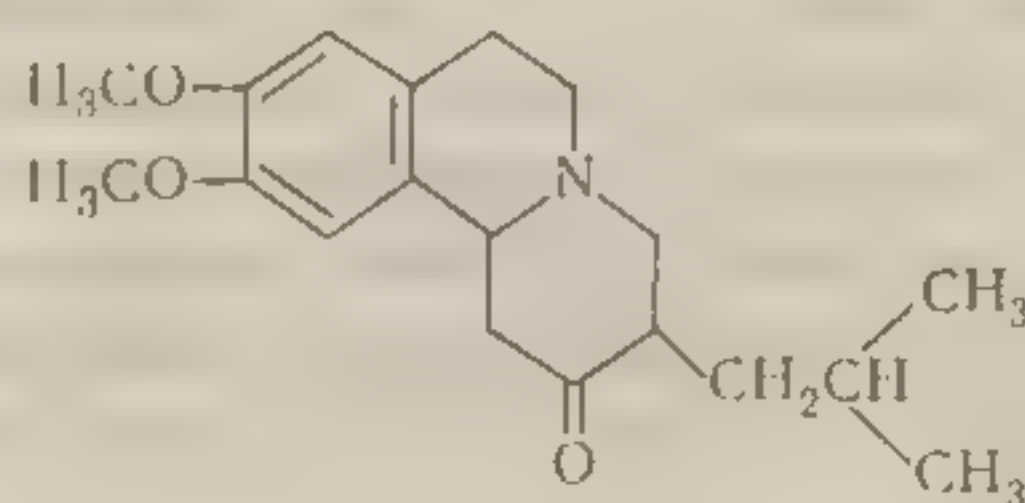
В связи с высокой депрессорной активностью резерпин и некоторые другие алкалоиды раувольфии нашли широкое применение при лечении гипертонической болезни.

СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ РЕЗЕРПИНА

В процессе синтеза резерпина были получены соединения с резерпиноподобными свойствами, в том числе тетрабеназин и бензхинамид.

ТЕТРАБЕНАЗИН

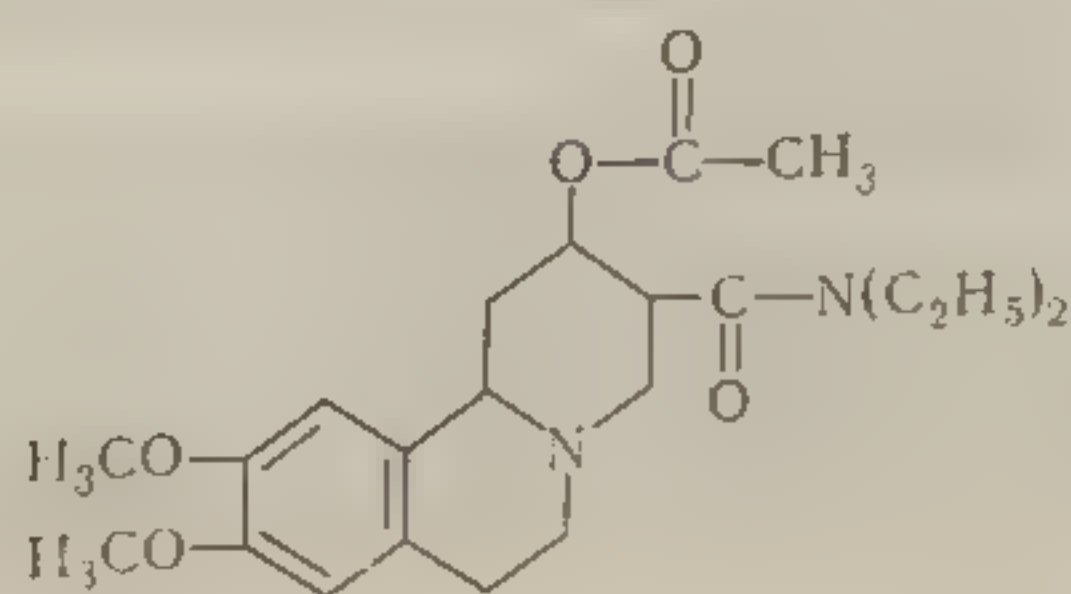
1, 3, 4, 6, 7, 11 б-гексагидро-3-изобутил-9, 10-диметокси-2Н-бензо (α) хинолизин-2-он:



По нейролептическому действию тетрабеназин сходен с резерпином и подобно ему вызывает опустошение тканевых депо катехоламинов и 5-окситриптамина.

БЕНЗХИНАМИД

2Н-бензо (α) хинолизин-3-карбоамид, N, N-диэтил — 1, 3, 4, 6, 7, 11 б-гексагидро-2-окси-9, 10- диметоксиацетат:



По центральному действию бензхинамид имеет сходство с резерпином и тетрабеназином, но в отличие от последнего не вызывает опустошения тканевых депо катехоламинов и 5-окситриптамина.

ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ

Транквилизаторы оказывают отчетливое влияние на поведение человека и животных. Прежде всего они снижают спонтанную двигательную активность. В относительно больших дозах многие из них вызывают центрогенное снижение тонуса скелетной мускулатуры и могут нарушать координацию движений. Миорелаксанта́ный эффект сопровождается снижением температуры тела и понижением основного обмена.

Для действия транквилизаторов характерно устранение чувства страха, напряженности, беспокойства, тревоги.

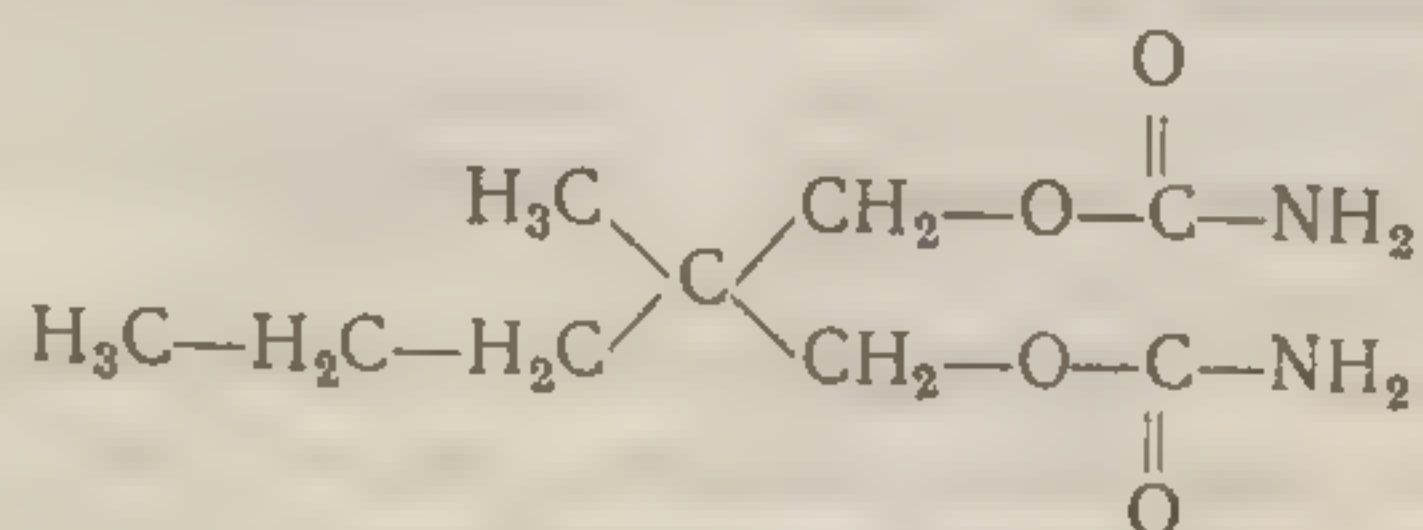
Подобно нейролептикам, транквилизаторы ослабляют агрессивность животных и облегчают их приручение. Например, мепробамат, хлордиазепоксид, диазепам делают агрессивно настроенных кошек и обезьян более «контактными». Транквилизаторы эффективны и при искусственно спровоцированной агрессии животных (раздражение перегородки лимбического мозга, содержание животных в условиях изоляции, электрическое раздражение) (Ю. И. Вихляев и Т. А. Клыгуль, 1968а; Berger, 1954; Randall et al., 1960; Parkess, 1961; Heise, Roff, 1961; Cook, Kelleher, 1963; Berger, Ludwig, 1964; Sternback et al., 1964; Cole, Wolf, 1966).

Как правило, транквилизаторы угнетают рефлекторную деятельность сегментарного аппарата спинного мозга. Причем наиболее активны они в отношении полисинаптических рефлексов (спинальных, флексорных и экстензорных, язычно-челюстного). Существенного влияния на моносинаптические рефлексы (коленный рефлекс) транквилизаторы не оказывают (Goodsell et al., 1954; Domino, 1956; Lynes, Williams, 1958; Abdullin et al., 1960).

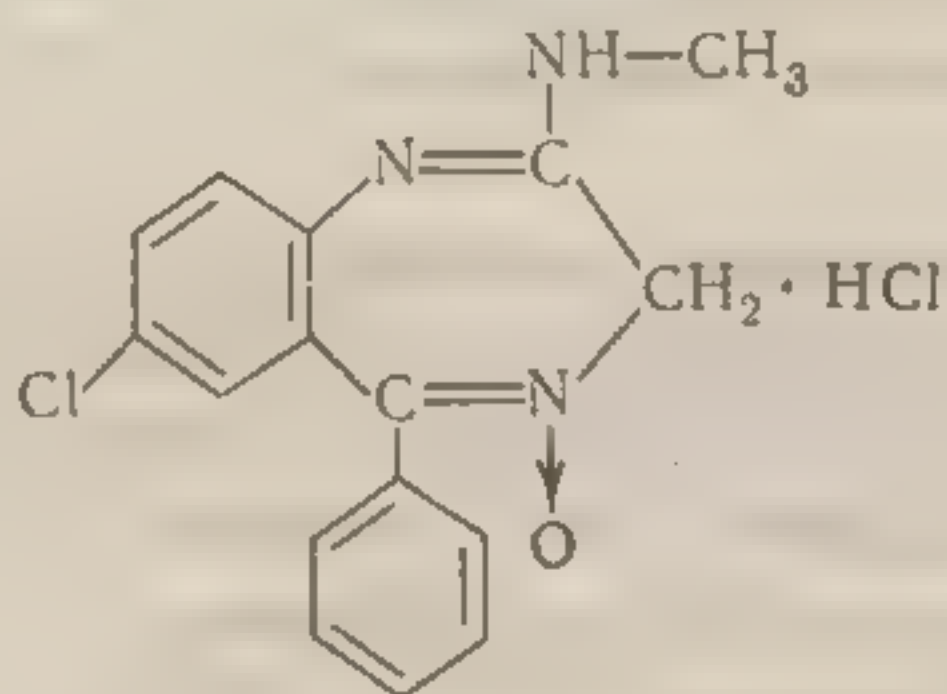
Многие транквилизаторы обладают противосудорожной активностью и являются антагонистами коразола, кордиамина, стрихнина. При электросудорожных припадках их способность устранять судороги выражена в значительно меньшей степени. При никотиновом и ареколиновом треморе они не эффективны. Отмеченными особенностями противосудорожного действия транквилизаторов можно объяснить их эффективность при малых эпилептиформных припадках (*petit mal*) и отсутствие эффекта при больших (*grand mal*), так как существует мнение, что клонико-тонические судороги при действии коразола соответствуют *petit mal*, а электросудорожные припадки соответствуют *grand mal* (Berger et al., 1956; Pfeiffer et al., 1957; Banziger, 1965).

В соответствии с особенностями фармакологического действия сфера практического применения транквилизаторов очень велика. Их используют при лечении многих психических и нервных заболеваний, сопровождающихся беспокойством, напряженностью, страхом, бессонницей. Некоторые из них могут быть использованы в качестве противосудорожных средств.

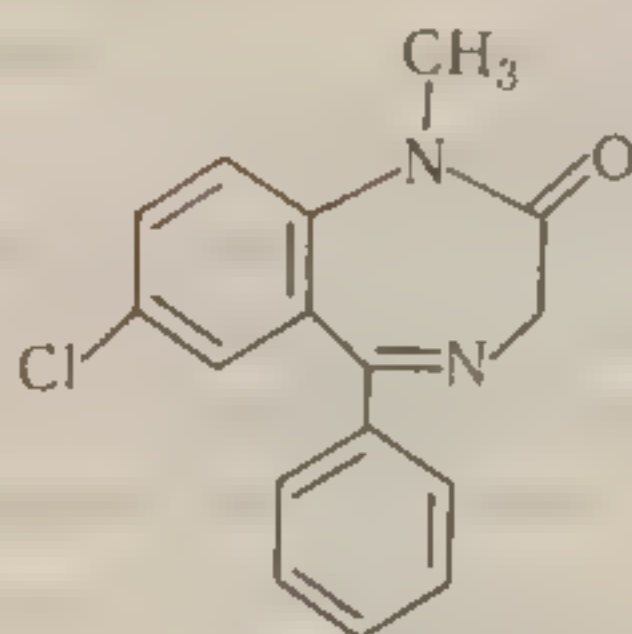
Транквилизаторы из числа производных пропандиола и бензодиазепина: мепробамат (дикарбамат 2-метил-2-н-пропилпропандиола-1,3), хлордiazепоксид (гидрохлорид 7-хлор-2-метиламино-5-фенил-3Н-1,4-бензодиазепин-4-оксида) и diaзепам (7-хлор-1,3-дигидро-1-метил-5-фенил-2Н-1,4-бензодиазепин-2-он), несмотря на различие в химической структуре, по фармакологическим свойствам имеют много общего.



Мепробамат



Хлордiazепоксид



Дiazепам

В отличие от нейролептиков эти транквилизаторы оказывают менее выраженное влияние на классические двигательные-оборонительные и пищевые условные рефлексы (Cook, Weidley, 1957; Pfeiffer et al., 1957). В то же время они значительно увеличивают общее число ответов на моделях «оперантного» поведения (Kelleher et al., 1961). Они затрудняют выработку условных рефлексов, не влияя на стабильные условные рефлексы. Другими словами, они влияют на образование временных связей, т. е. на кратковременную память, не изменяя стабильных условных рефлексов (Т. А. Клыгуль, 1967; Cook, Weldley, 1957; Kornetsky, 1958).

Транквилизаторы обладают антиневротическими свойствами, которые особенно отчетливо проявляются на моделях экспериментального невроза и конфликтной ситуации. Jacobsen (1959) показал, что если у кошек предварительно выработать условный пищевой рефлекс, а затем вызвать «конфликтную ситуацию» путем пуска на животное сильной струи возду-

ха с шипящим звуком в момент взятия пищи, то с помощью мепробамата возможно восстановить указанный рефлекс. Naess и Rasmussen (1958) наблюдали на крысах в условиях «конфликтной ситуации» при сочетании двух безусловных рефлексов — питьевого и оборонительного (путем нанесения электрического раздражения во время взятия крысой воды), что после введения мепробамата, а также барбитала животные продолжают брать воду, несмотря на болевое раздражение. Центральный холинолитик — амизил число взятий крысой воды не увеличивает.

Аналогичные результаты в опытах с «конфликтной ситуацией» были получены Ю. И. Вихляевым и Т. А. Клыгуль (1966).

Следует отметить, что транквилизаторы бензодиазепинового ряда (диазепам, нитрозепа, хлордиазепоксид) наряду с транквилизирующим эффектом оказывают отчетливое активирующее влияние на поведение животных, которое характеризуется усилением спонтанной двигательной активности, потенцированием стимулирующего действия фенамина, интенсификацией оперантного поведения (Ю. И. Вахляев и Т. А. Клыгуль, 1971).

Транквилизаторы не обладают выраженной анальгетической активностью и в очень слабой степени усиливают действие болеутоляющих веществ (Eddy, Leimbach, 1953; Frommel, Fleury, 1959). Однако они усиливают и пролонгируют действие снотворных и наркотических веществ (Sakra, McColl, 1958). Мепробамат усиливает противосудорожную активность барбитуратов (Frommel et al., 1957). Антагонистами мепробамата в отношении атарактического и миорелаксантного действия являются коразол и стрихнин (Ю. И. Вихляев и Т. А. Клыгуль, 1968б). По данным Hernandez-Peon с соавторами (1964), диазепам имеет выраженные противоэпилептические свойства.

Мепробамат, хлордиазепоксид и диазепам вызывают у кошек в умеренных дозах изменение спонтанной электрической активности некоторых отделов головного мозга: таламуса (*n. lateralis posterior*, *n. ventralis*, *n. ventralis postero-lateralis*, *centrum medianum*), лимбического мозга (миндалевидный комплекс, гипоталамус, перегородка), причем характер кортикограммы не изменяется (Hendley et al., 1954; Bair et al., 1957). По данным Himwich с соавторами (1962), мепробамат укорачивает или предупреждает последовательные разряды в миндалине и гиппокампе, а хлордиазепоксид и диазепам подавляют электрические потенциалы в миндалине и усиливают их в гиппокампе. Мепробамат, хлордиазепоксид и диазепам подавляют вызванные потенциалы в таламических и лимбических структурах, не оказывая влияния на корковые ответы (Kletzkin и Berger, 1959; Schallek и Kuehn, 1962). Хлордиазепоксид и диазепам ослабляют ЭЭГ реакцию пробуждения при стимуляции ретикулярной формации ствола мозга (Monnier и Graber, 1962; Arrigo et al., 1965; Bradley и Nikolova, 1966), а мепробамат в этом отношении активности не проявляет (Bradley и Key, 1958a, b).

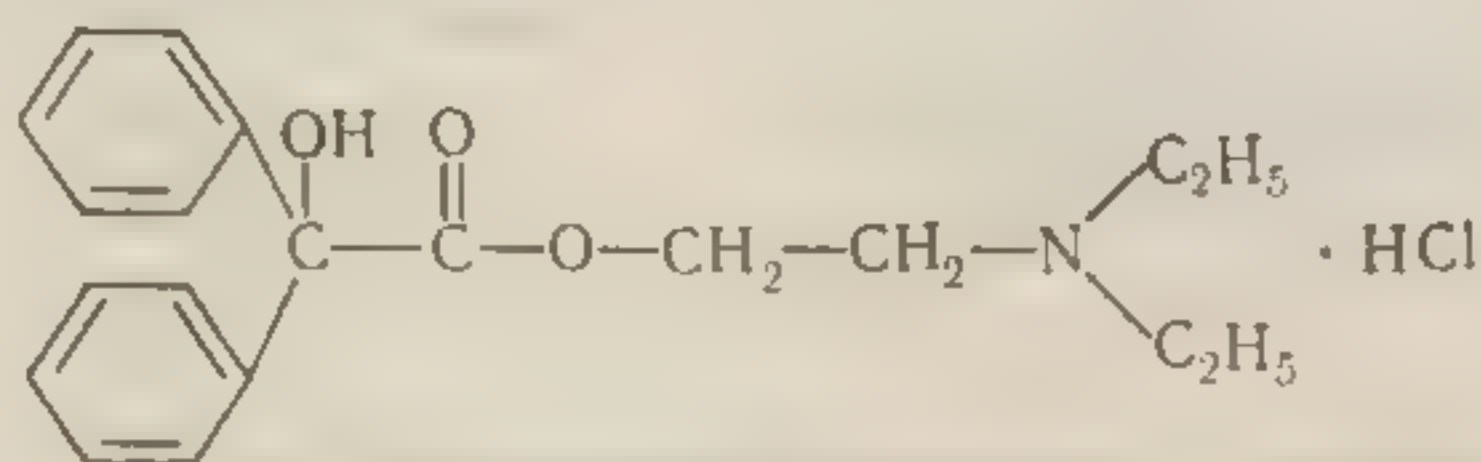
Мепробамат, хлордиазепоксид и диазепам определенного и отчетливого влияния на сердечно-сосудистую систему не оказывают. Только при введении их в вену в токсических дозах происходит снижение артериального давления.

Отдельные
ральные
дефиниции
аминоэтил
2-диэтила

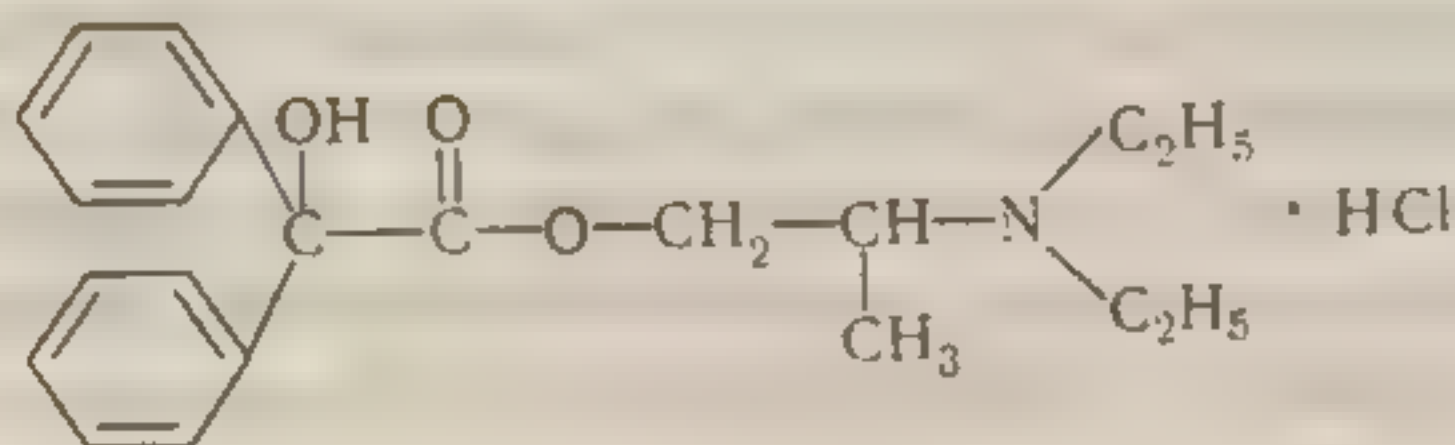
Эти тра
антифобич
зависят от
нений, кот
антихолин
вещества
тахикарди
гладкой м
Кроме
анестезир
нолитикон
(П. П. Де
Из про
зин N-(3,

Триокса
наркотиче
фкт. Ми
транквили

Отдельную группу транквилизаторов составляют так называемые центральные холинолитики, к которым относят некоторые сложные эфиры дефинилуксусной кислоты, в частности амизил (гидрохлорид 2-диэтиламиноэтилового эфира бензиловой кислоты) и метамизил (гидрохлорид 2-диэтиламинопропилового эфира бензиловой кислоты).



Амизил

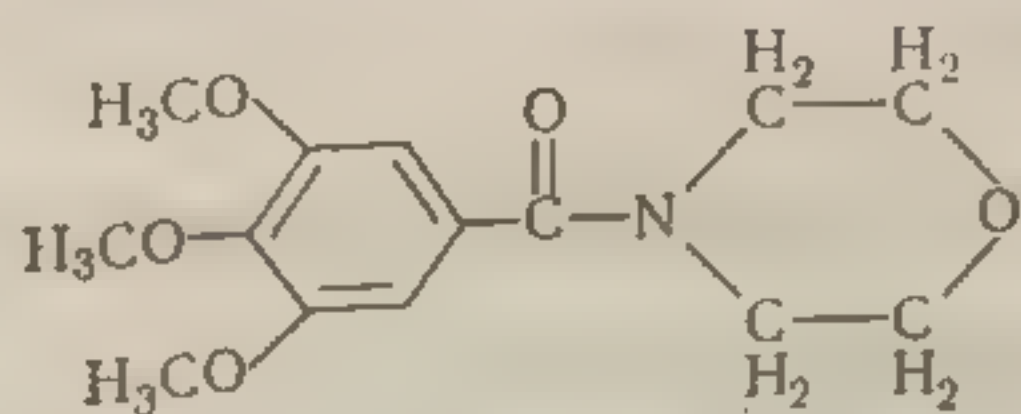


Метамизил

Эти транквилизаторы обладают умеренно выраженными седативными, антифобическими и антидепрессантными свойствами. Указанные эффекты зависят от центрального холинолитического действия указанных соединений, которое проявляется угнетением действия холиномиметических и антихолинэстеразных веществ на центральную нервную систему. Эти вещества вызывают также периферические холинолитические эффекты: тахикардию, мириаза, уменьшение секреции желез, понижение тонуса гладкой мускулатуры.

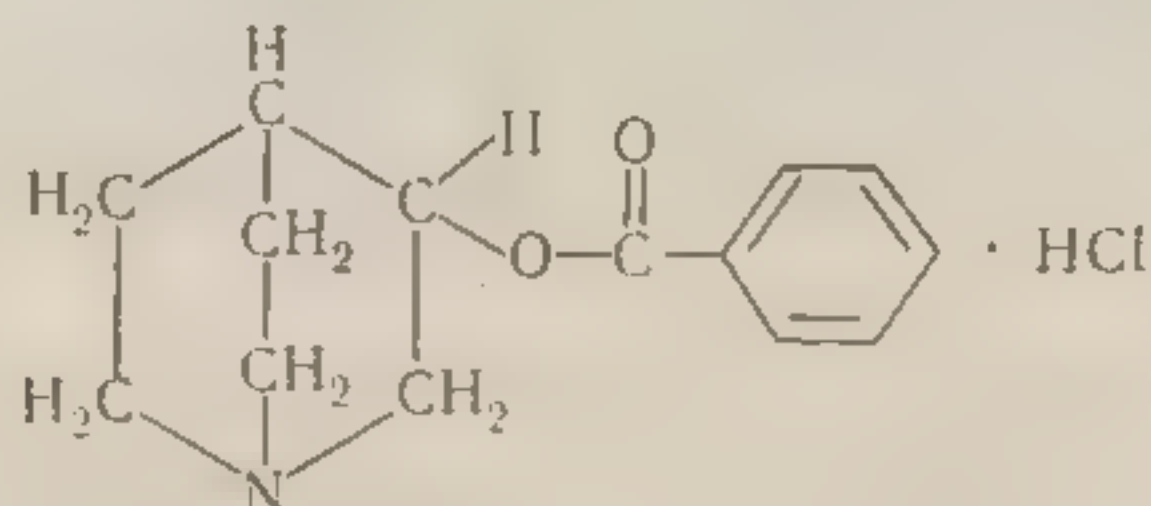
Кроме того, они оказывают противогистаминное, антисеротониновое, анестезирующее действие. Специально фармакологии центральных холинолитиков посвящена серия работ П. П. Денисенко и его сотрудников (П. П. Денисенко, 1965).

Из производных оксазина наибольшую известность приобрел триоксазин N-(3,4,5-триметоксибензоил-)-тетрагидро-1,4-оксазин:



Триоксазин вызывает общий седативный эффект, усиливает действие наркотических и снотворных веществ, оказывает гипотермический эффект. Миорелаксантами свойствами и отличие от некоторых других транквилизаторов он не обладает.

К числу транквилизаторов еще можно отнести оксилидин, представляющий собой гидрохлорид 3-бензоил-оксихинуклидина:



Оксилидин оказывает транквилизирующий эффект, усиливает действие наркотических, снотворных, анальгетических и анестезирующих веществ. Кроме того, он обладает гипотензивными свойствами, которые объясняются его депримирующим влиянием на вазомоторные центры, ганглиоблокирующим и адренолитическим действием.

Оксилидин применяют для лечения психических заболеваний, сопровождающихся депрессией, а также при заболеваниях, сопровождающихся нарушениями мозгового кровообращения, в частности при церебральном атеросклерозе и гипертонической болезни.

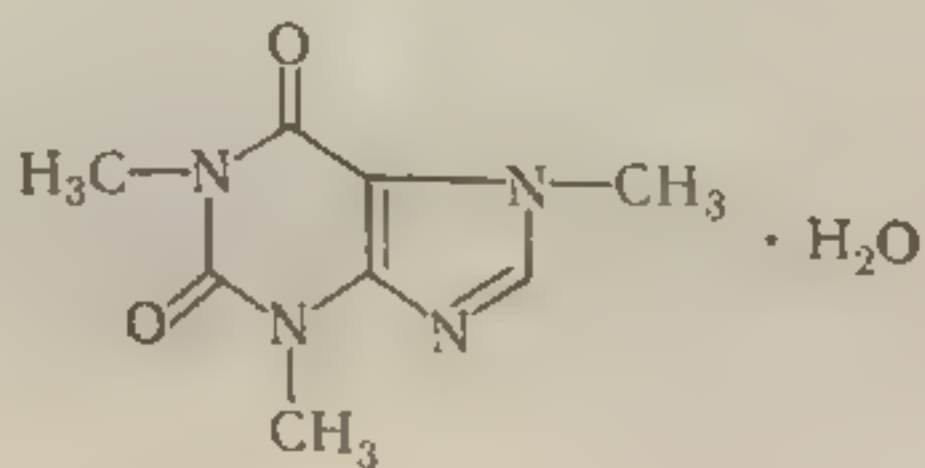
ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ (ПСИХОАНАЛЕПТИКИ, ПСИХОТОНИКИ)

Вещества этой категории, как правило, оказывают положительное влияние на психическую деятельность и эмоциональную сферу, облегчают выработку условных рефлексов, повышают их величину, задерживают их угасание, усиливают психомоторную активность, ослабляют чувство усталости, повышают умственную и физическую работоспособность, ослабляют и укорачивают действие наркотиков, снотворных, проявляют также антагонизм в отношении нейролептиков, а кроме того, усиливают некоторые другие проявления нервной деятельности, в связи с чем могут изменяться многие физиологические функции (Leake, 1958; Weiss и Latties, 1962).

По особенностям стимулирующего эффекта и локализации действия стимуляторы принято разделять на «корковые» и «стволовые». Представителем первой группы является кофеин, а второй — фенамин.

КОФЕИН

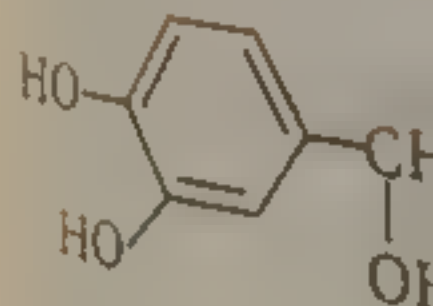
Этот пуриновый алкалоид является наиболее старым и хорошо изученным стимулятором.



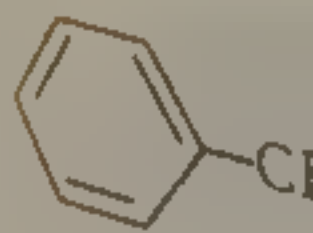
Как известно
многих систем
ную и обмен
Как доказан
стимулятором
тельность, ус
активность, ос
Помимо этого
артериальное
ции электроли

ФЕНИЛАЛКИЛАМ

Психостимуля
ское сходство
лином), чем в
вия на органи
цинскую прак
(амфетамин).
и некоторые д



Норадр



Фе

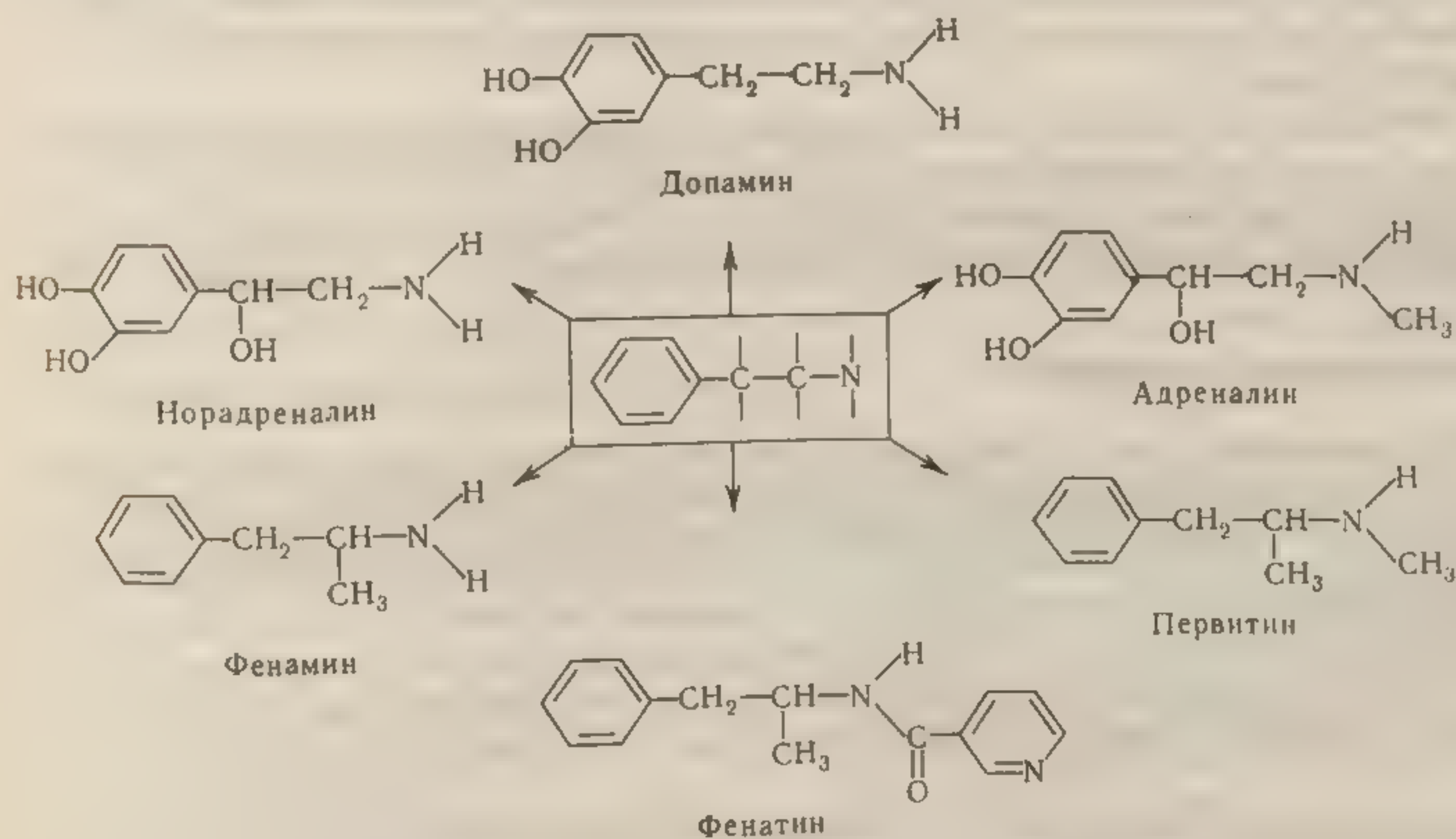
Фенамин
активным
ной деятель
адренореак
сосудов, ус
ления, расс

Как известно, кофеин оказывает стимулирующее влияние на функции многих систем организма: нервную, сердечно-сосудистую, выделительную и обмен веществ.

Как доказано многими исследователями, кофеин является истинным стимулятором нервной деятельности. Он возбуждает психическую деятельность, усиливает условные рефлексы, повышает двигательную активность, ослабляет действие наркотических и снотворных веществ. Помимо этого, он усиливает и учащает сокращения сердца, повышает артериальное давление, усиливает диурез за счет уменьшения реабсорбции электролитов в почечных канальцах.

ФЕНИЛАЛКИЛАМИНЫ

Психостимуляторы этой группы имеют структурное и фармакологическое сходство с адренергическими медиаторами (допамином, норадреналином), чем в значительной степени объясняются особенности их действия на организм. Первым препаратом этой группы, вошедшим в медицинскую практику еще несколько десятилетий назад, является фенамин (амфетамин). К числу таковых принадлежат также первитин, фенатин и некоторые другие.



Фенамин (сульфат d, l-1-фенил-2-аминопропана) является наиболее активным из числа симпатомиметических аминов стимулятором нервной деятельности, оказывая одновременно влияние на периферические адренореактивные структуры, отчего происходит сужение кровеносных сосудов, усиление сокращений сердца, повышение артериального давления, расслабление бронхов, расширение зрачков.

Фенамин усиливает умственную деятельность, уменьшает чувство утомления, повышает работоспособность, оказывает положительное влияние на эмоциональную сферу, улучшая самочувствие, уменьшает потребность в сне и ослабляет действие снотворных. Кроме того, он понижает аппетит.

Центральные эффекты фенамина, по-видимому, связаны с его непосредственным влиянием на адренергические системы головного мозга (Beauvallet, 1968).

Интересно, что, как показали С. Я. Гура и К. С. Раевский (1970), α -адреноблокаторы (фентоламин и тропafen) снижают, а β -адреноблокаторы (пропранолол и пронеталол) усиливают двигательное возбуждение у мышей при действии фенамина. Однако на фенаминовую стереотипию адреноблокаторы влияния не оказывают. По данным Г. И. Абсавы и Н. Б. Высоцкой (1970), стимулирующий эффект фенамина (и пиридрола) сопровождается увеличением содержания Na^+ и снижением содержания K^+ в нейронах коры и ствола головного мозга. При этом изменения ионного состава в стволе выражены больше, чем в коре.

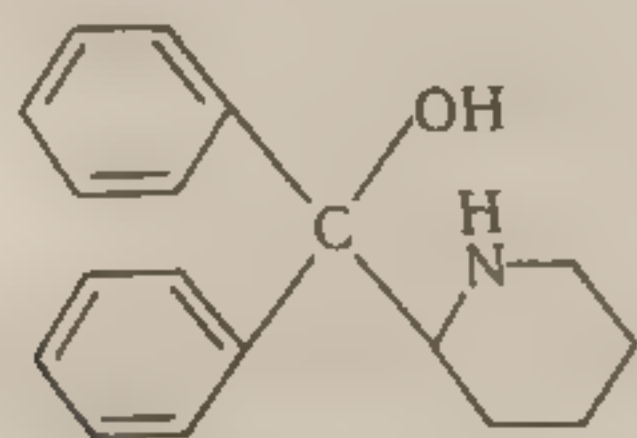
Первитин (гидрохлорид d-1-фенил-2-метиламинопропана) по фармакологическому действию близок к фенамину, но превосходит его по активности.

Фенатин (дифосфат β -фенилизопропиламида никотиновой кислоты) химически представляет собой продукт конденсации фенамина с никотиновой кислотой.

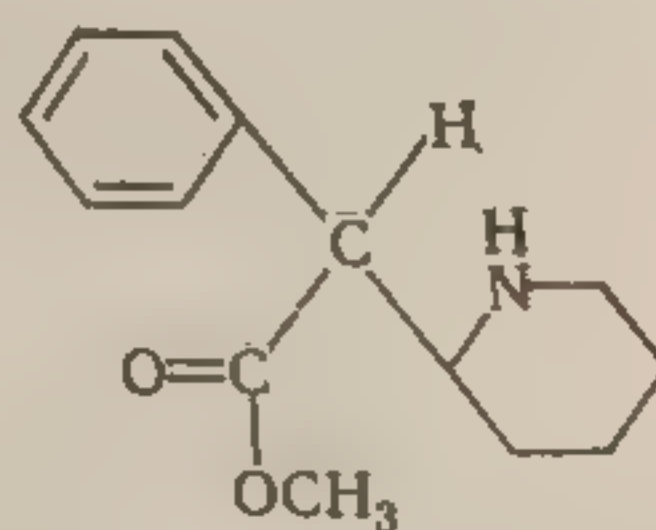
Фенатин оказывает стимулирующее влияние на деятельность нервной системы, подобно фенамину, но отличается от него менее выраженными периферическими адреномиметическими свойствами, в связи с чем он не вызывает повышение артериального давления (С. Я. Арбузов, 1952).

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИПЕРИДИНА

Из препаратов этой группы практический интерес представляют пиридрол или мератран [хлоргидрат α -(2-пиперидил)-бензгидрола] и меридил или риталин (хлоргидрат метилового эфира фенил-2-пиперидил-уксусной кислоты):



Пиридрол



Меридил

Эти два соединения обычно рассматриваются как производные пиперидина, однако при несколько другом изображении формул их строения можно видеть, что они имеют структурное сходство с фенилалки-

Увеличением содержания норадреналина в головном мозге можно объяснить анальгетический эффект гидразидовых ингибиторов МАО. Например, фенелзин и катрон по анальгетической активности не уступают кодеину (Emele et al., 1961). Возможно, с этим же обстоятельством связана способность ингибиторов МАО усиливать действие наркотических веществ, в том числе гексобарбитала, хлороформа, галотана (Stock и Westermann, 1963).

Для ингибиторов МАО характерен антагонизм с резерпином и тетрабеназином (Pletscher, 1961).

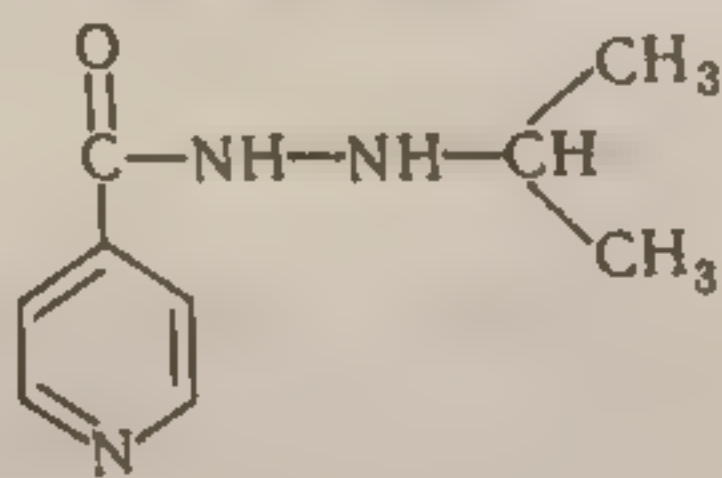
Необходимо помнить, что ингибиторы МАО нельзя применять одновременно с антидепрессантами группы имипрамина, так как последние сенсibiliзируют адренореактивные структуры к соответствующим медиаторам, разрушению которых препятствуют ингибиторы МАО. При несоблюдении этого правила может произойти тяжелое отравление. Кроме того, при лечении ингибиторами МАО не следует употреблять пищу продукты, содержащие большое количество тирамина (сыр, вино, пиво), поскольку последний является предшественником катехоламинов, накопление которых в организме в больших количествах приводит к развитию токсических эффектов.

По химическому строению ингибиторы МАО разделяют на две группы: производные гидразида и негидразидовые (Whitelock, 1959; Holtz, Westermann, 1965; Р. А. Хаунина, 1966; Huerlimann et al., 1966).

ПРОИЗВОДНЫЕ ГИДРАЗИДА¹

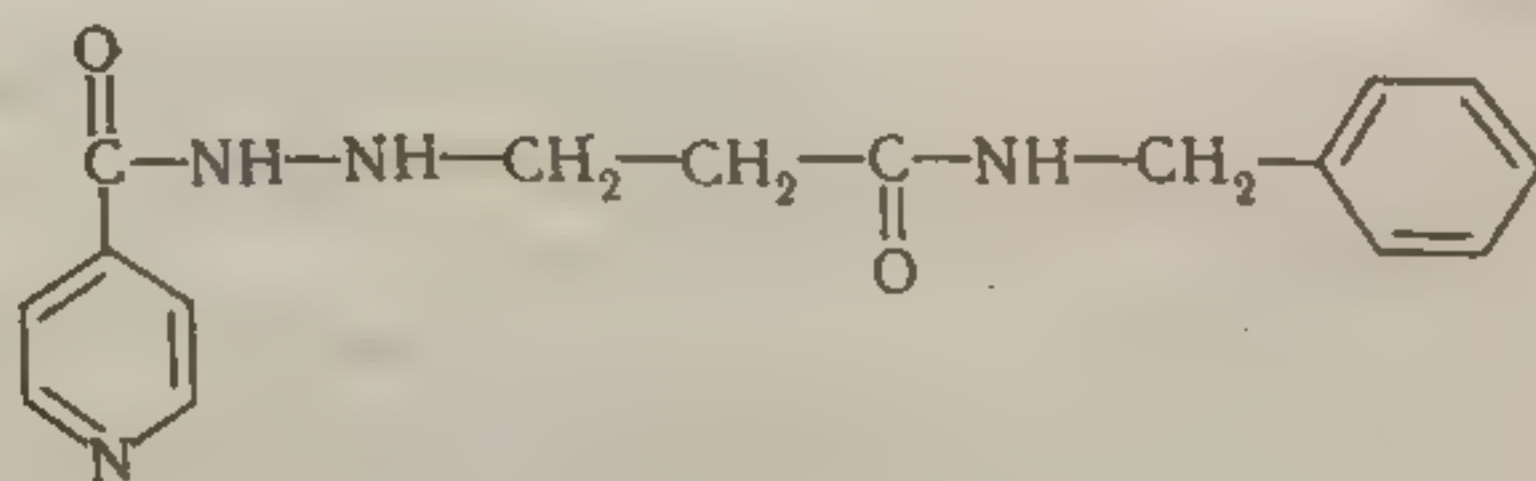
Из этих препаратов наибольшее распространение в клинической практике получили ипразид и ниаламид.

Ипразид (2-изопропил-1-изоникотиноилгидразин):



является активным ингибитором МАО, вызывая необратимое ингибирование этого фермента. Его действие развивается медленно в течение 14—16 часов и эффект продолжается долго — 7 дней и более.

Ниаламид — 1-2- (бензилкарбамоил) этил-2-изоникотиноилгидразин:



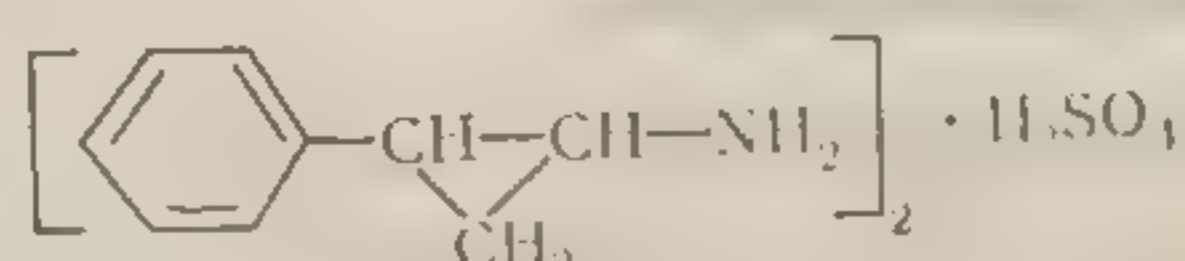
¹ Подробно см.: J. H. Biel, A. E. Drukker. Monoamine oxidase inhibitors (Hydrazines). В кн.: Psychopharmacological agents, v. I. Academic Press, 1964, p. 359.

По химическому строению имеет сходство с ипразидом. По влиянию на МАО он активен менее ипразида, но и менее токсичен.

НЕГИДРАЗИДОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ МАО¹

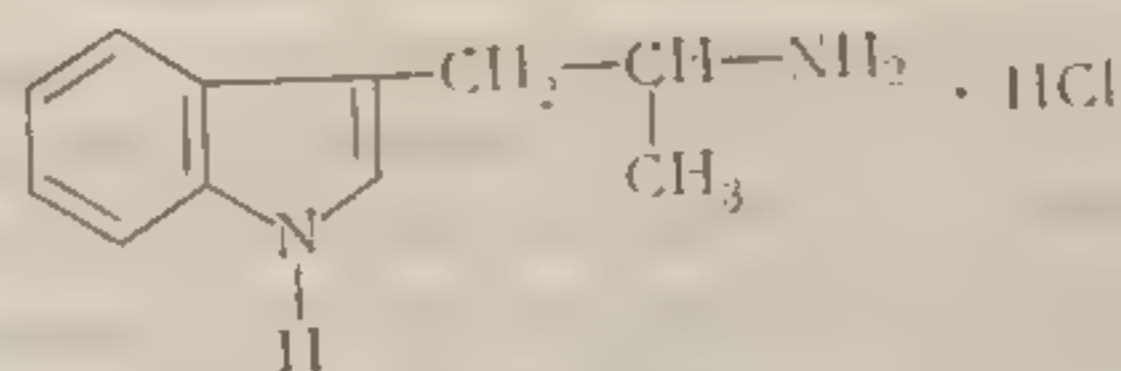
Известно большое число химических соединений негидразиновой структуры, которые способны понижать активность МАО например гармин, циклопропиламины, α-алкилтриптамины. Из них нашли широкое применение в медицинской практике трансамин и индопан.

Трансамин — сульфат транс-1-фенил-2-аминоциклопропана:

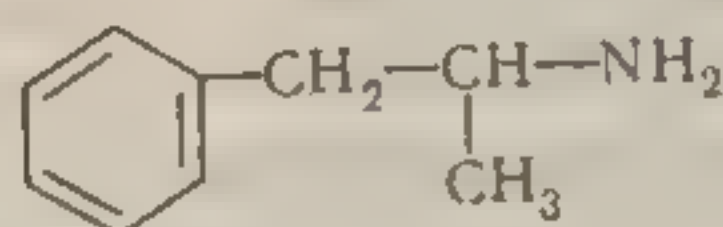


По химическому строению трансамин имеет сходство с фенамином, но в отличие от него усиливает действие снотворных. Трансамин вызывает сильное угнетение моноаминоксидазы и по активности в этом отношении приближается к ипразиду, но оказывает более быстрый (через 6 часов) и менее продолжительный (12 часов) эффект. Трансамин усиливает действие снотворных и симпатомиметических веществ.

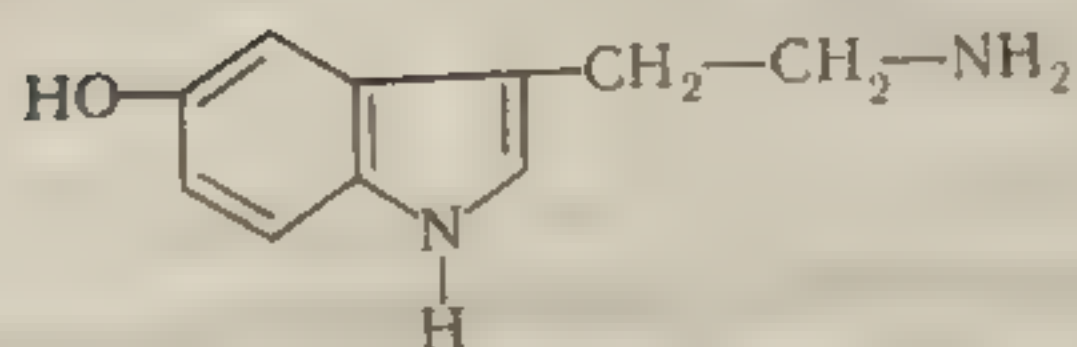
Индопан. По химическому строению индопан является гидрохлоридом α-метилтриптамина и может рассматриваться не только как производное триптамина, но и как индольный аналог фенамина (М. Д. Машковский, 1961).



Индопан



Фенамин



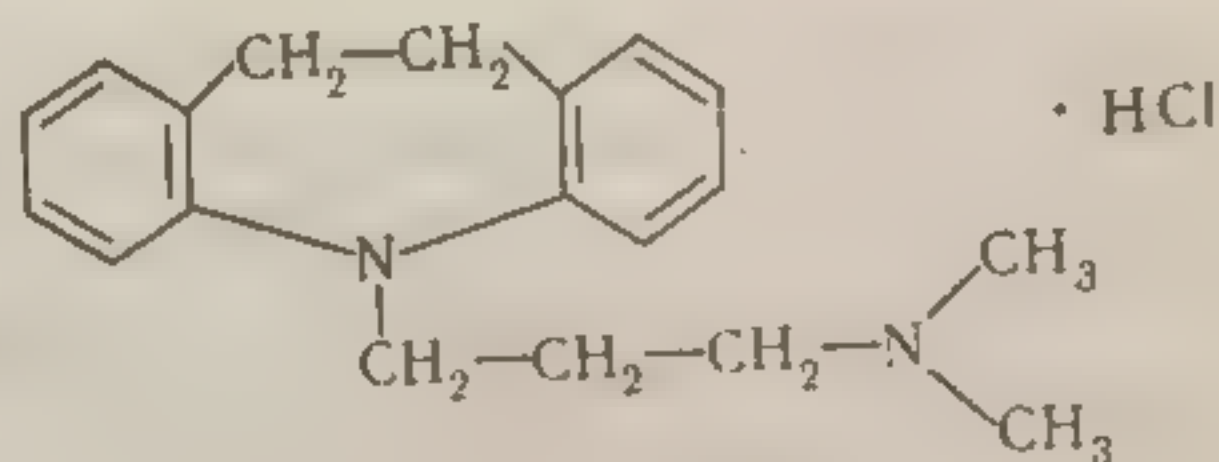
5-Окситриптамин

¹ Подробно см.: C. L. Lirkle, C. Kaiser. Monoamine oxidase inhibitors (Non-hydrazines). В кн.: Psychopharmacological agents, I. Academic Press, 1964, p. 445.

По данным М. Д. Машковского, предложившего индопан в качестве антидепрессанта, он вызывает угнетение моноаминоксидазы, в связи с чем возникает возбуждение центральных и периферических адренореактивных систем. По фармакологическим эффектам индопан имеет сходство с фенамином, но действует медленнее и продолжительнее. В отличие от фенамина индопан не сокращает действие снотворных, но, напротив, удлиняет его.

ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ¹ ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИНОДИБЕНЗИЛА (ДИБЕНЗАЗЕПИНА)

Главным представителем этой группы является имизин (имипрамин, тофранил) гидрохлорид N-(3-диметиламино-пропил)-иминодибензила:



Имизин по химическому строению имеет некоторое сходство с производными фенотиазина, по фармакологическому действию он отличается от них.

В отличие от аминазина имизин не имеет выраженных нейролептических свойств, ■ обладает отчетливыми антидепрессантными свойствами. Как было показано И. П. Лапиным (1963), имизин ■ малых дозах проявляет антинаркотические свойства, а в больших потенцирует действие наркотических веществ. По существующим представлениям механизм действия имизина объясняется накоплением катехоламинов в области центральных адренореактивных структур в связи с затруднением обратного поступления адренергических медиаторов ■ терминали нейронов (Klerman ■ Cole, 1965; И. П. Лапин, 1966). Имизин сенситбилизирует адренорецепторы центральной нервной системы к норадреналину и адреналину (Sigg, 1959), в связи с чем усиливает действие фенамина в отношении адренергических рецепторов (И. П. Лапин с соавторами, 1962). И. П. Лапин (1970) полагает, что антидепрессанты этой группы понижают активность миндалевидного комплекса и стимулируют деятельность гипоталамуса.

ПРОИЗВОДНЫЕ АМИТРИПТИЛИНА

По химическому строению и фармакологическим свойствам антидепрессанты этой группы имеют большое сходство с производными дибензазепина. Из них заслуживает внимания как лекарственное средство ами-

¹ Подробные сведения об этих антидепрессантах можно найти в обзоре И. П. Лапина: Антидепрессанты. В кн.: Итоги науки. М., 1971.

триптилин — г
(a, d) 1,4 цикло

Амитриптилин
свойствами и сл

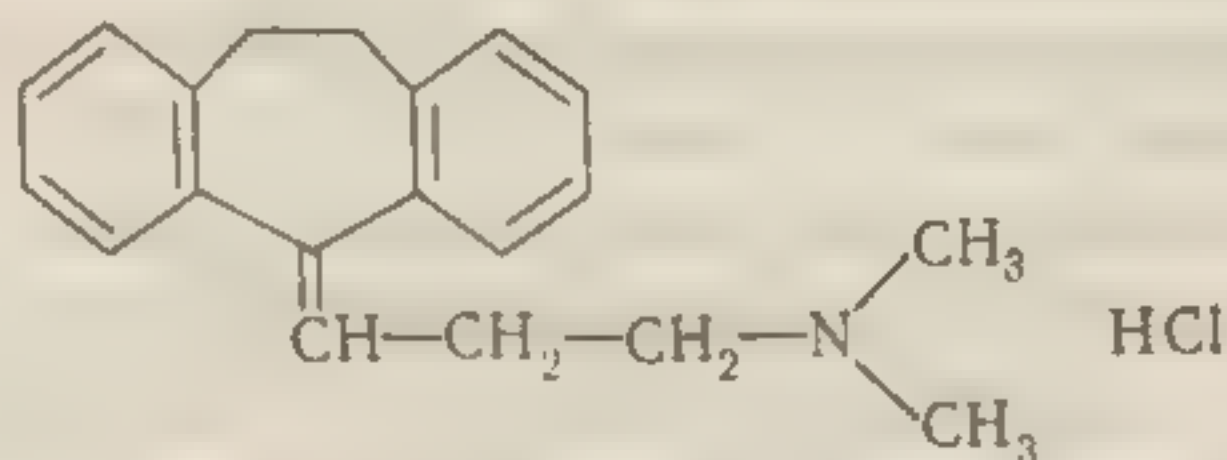
ПРОИЗВОДНЫЕ ДИАЗА

Из соединений
тезированный М
хлорид 2-(4-мет

По данным М
подобно другим
ных усиливает
ферическое дей
резерпина и те
ладает антимо
значать с дру
побочных эфф
держающих ти
амины.

Азафен не о
ческого действ
могут возника
(обстипацию,
триглазного д
Азафен эфф
депрессивных
ной меланхоли
ленных депре
развивающих
препаратами,
го характера.

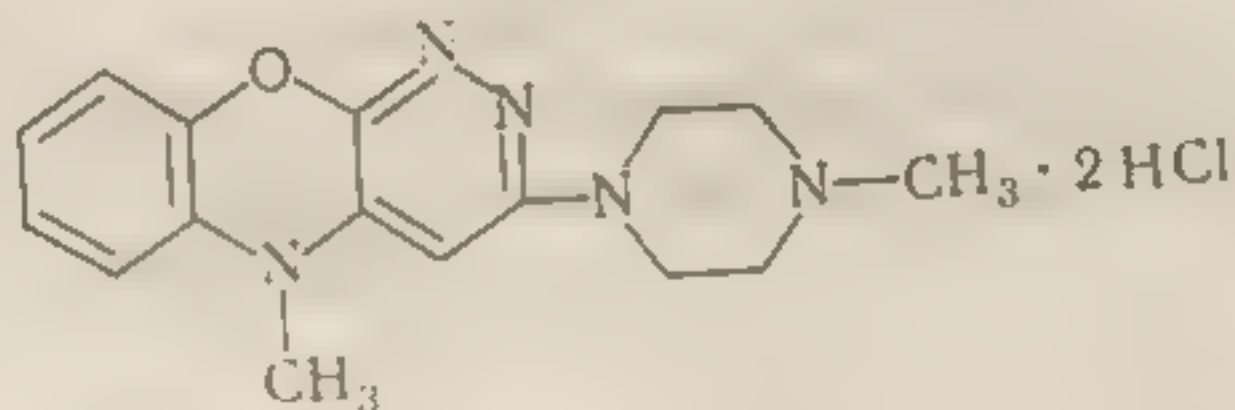
триптилин — гидрохлорид — 5-(3-диметиламинопропилиден) дибенз (a, d) 1,4 циклогептадиен:



Амитриптилин обладает хорошо выраженными антидепрессантными свойствами и слабым седативным действием.

ПРОИЗВОДНЫЕ ДИАЗАФЕНОКСАЗИНА

Из соединений этого ряда в медицинскую практику вошел недавно синтезированный М. Н. Шукиной азафен, представляющий собой дигидрохлорид 2-(4-метилпиперазинил-1)-10-метил-3,4-дизафенотиазин:



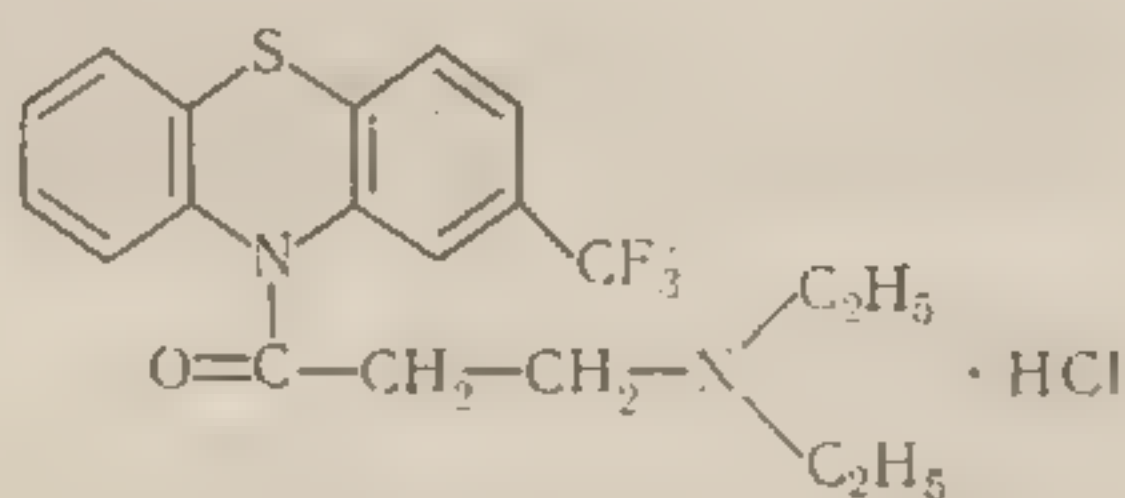
По данным М. Д. Машковского и А. И. Полежаевой (1969), азафен, подобно другим трициклическим антидепрессантам, в опытах на животных усиливает центральные стимулирующие эффекты фенамина и периферическое действие катехоламинов, ослабляет депримирующее действие резерпина и тетрабеназина, фенотиазиновую каталепсию. Азафен не обладает антимоноаминоксидазной активностью, поэтому его можно назначать с другими психотропными препаратами, а также не опасаться побочных эффектов, связанных с применением пищевых продуктов, содержащих тирамин, фентилэтиламин, серотонин и другие биогенные амины.

Азафен не оказывает центрального и периферического адреномиметического действия, поэтому он не вызывает побочных эффектов, которые могут возникать при применении имипрамина и других антидепрессантов (обстипацию, тахикардию, задержку мочеиспускания, повышение внутриглазного давления).

Азафен эффективен при депрессивных состояниях различного генеза: депрессивных фазах маниакально-депрессивного психоза, инволюционной меланхолии, депрессиях органического генеза, соматогенно обусловленных депрессиях, реактивных депрессиях, депрессивных состояниях, развивающихся в процессе длительного лечения нейролептическими препаратами, а также при депрессивных состояниях невротического характера.

Как было найдено Е. Л. Щелкуновым (1966), 10-(β-диэтиламинопропил)-2-хлорфенотиазин, получивший название хлорацизина, обладает антидепрессантным действием. Однако это действие наблюдается лишь при применении препарата в больших дозах, при которых возникают побочные эффекты, в связи с чем хлорацизин не нашел применения в клинической практике в качестве антидепрессанта. Заметный антидепрессивный эффект может вызывать левомепромазин (нозинан), но наиболее отчетливо он выражен у фторацизина.

Фторацизин — гидрохлорид 10-(β-диэтиламинопропионил)-2-трифторметил-фенотиазина, по данным Ю. И. Вихляева с соавторами (1970), обладает выраженным антидепрессивным действием и способностью корригировать осложнения (экстрапирамидные расстройства, нейролептическая депрессия), возникающие при лечении нейролептиками.



Несмотря на принадлежность фторацизина к производным фенотиазина, он не является нейролептиком. По типу действия фторацизин близок к антидепрессантам с трициклической структурой — имипрамину и амитриптилину. Подобно им фторацизин усиливает и пролонгирует действие фенамина, устраняет катаlepsию, вызываемую резерпином, тетрабеназином, бензхинамидом и этаперазином, потенцирует действие гексенала, устраняет гиперкинезы при введении ареколина. В отличие от имипрамина фторацизин, подобно амитриптилину, не извращает двигательную депрессию у животных, вызванную бензхинамидом и тетрабеназином.

По усилению фенаминовой стереотипии, устранению экстрапирамидных проявлений действия нейролептиков и потенцированию некоторых наркотических веществ фторацизин обладает большей активностью в сравнении с имипрамином и имеет меньшую токсичность, чем амитриптилин. Кроме того, фторацизин обладает центральной и периферической м-холинолитической активностью.

Фторацизин применяют при депрессиях различного происхождения, особенно при маниакально-депрессивных психозах, шизофрении, реактивных и невротических состояниях, а также в качестве корректора для устранения экстрапирамидных расстройств (паркинсонизм, гиперкинезы) и депрессивных состояний, возникающих при терапии нейролептиками.

Из соединений
ние сиднофен
пил) — сиднофен

Сиднофен о
ную систему. С
активность мо
(β-фенилэтила
нервную систе
нореактивные
ного давлени
ского действи

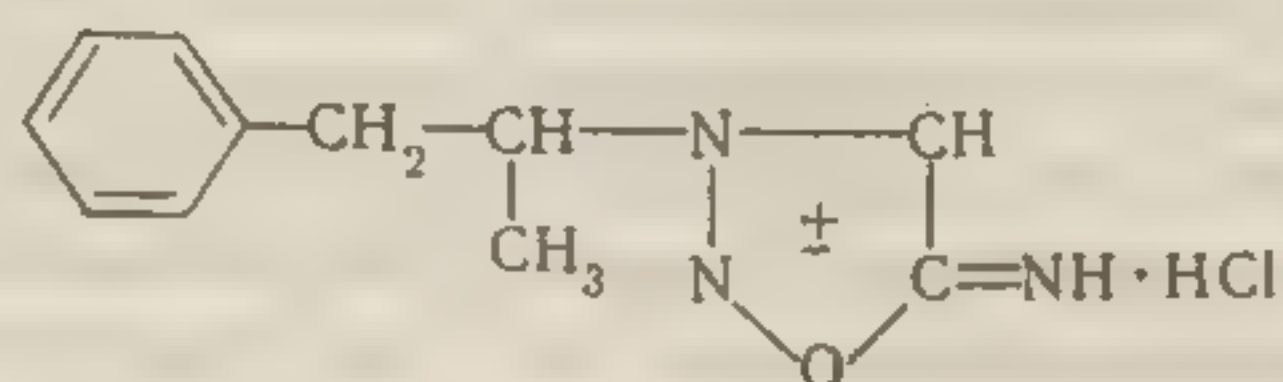
Сиднофен
торможенност
дует назначат
циклическим

ЛИТИЙ

За последни
при депресс
определенны
Schoo, 1968
тий особен
циркулятор
Эксперим
оказывает
цовых рыб,
ции LiCl в
ведение пр
честве 30 м

Литий я
таллов, к
зия и фра
ядра и соот
сокой реа
встречает
ство не то
магния. В
нях расте

Из соединений этого класса в клинической практике нашел применение сиднофен, который является гидрохлоридом 3-(β-фенилизопропил) — сиднонимина:



Сиднофен оказывает стимулирующее влияние на центральную нервную систему. Он обладает способностью обратимо и конкурентно угнетать активность моноаминоксидазы, усиливает действие биогенных аминов (β-фенилэтиламина, триптамина, 5-окситриптамина) на центральную нервную систему, а также возбуждает некоторые периферические адренореактивные системы, в связи с чем происходит повышение артериального давления. Он препятствует развитию седативного и гипотермического действия резерпина.

Сиднофен применяют в качестве антидепрессивного средства при заторможенности различного происхождения, астении, апатии. Его не следует назначать одновременно с ингибиторами моноаминоксидазы и трициклическими антидепрессантами.

ЛИТИЙ

За последние 20 лет многими авторами показана эффективность лития при депрессивных и маниакальных состояниях, которые возникают при определенных психических заболеваниях (см. обзоры Boissier, 1958; Schou, 1968). Судя по многочисленным клиническим наблюдениям, литий особенно эффективен для профилактики депрессии и мании при циркуляторном психозе.

Экспериментально доказано, что (Marie-Luise Weischer, 1969) литий оказывает выраженное влияние на агрессивное поведение сиамских бойцовых рыб, мышей и хомяков. Драка рыб прекращалась при концентрации LiCl в воде от 10 до 30 мэкв/л. У мышей и хомяков агрессивное поведение прекращалось после питья ими воды, содержащей LiCl в количестве 30 мэкв/л.

Литий является моновалентным катионом первой группы щелочных металлов, к которой относятся также катионы натрия, калия, рубидия, цезия и франция. В связи с большой плотностью положительного заряда ядра и соответствующим расположением электронов литий обладает высокой реактивной способностью и поэтому в чистом виде в природе не встречается. По своим химическим свойствам ионы лития имеют сходство не только с ионами натрия и калия, но также с ионами кальция и магния. В природе литий находится в минералах, морской воде, в тканях растений и животных. Его физиологическое значение неизвестно.

Ионы лития хорошо всасываются тканями при разных путях введения в организм (пероральном, подкожном, внутримышечном, внутривенном). Для терапевтических целей соли лития назначают только внутрь. Чаще всего для этого используют карбонат лития. Следует иметь в виду, что его растворы имеют щелочную реакцию и поэтому могут вызывать раздражение тканей. Однако растворимость карбоната лития в воде мала (около 1%), и указанная опасность невелика. Вместо карбоната лития иногда применяют его цитрат или ацетат. Хлорид лития для целей терапии непригоден вследствие большой гигроскопичности.

Максимальная концентрация лития в крови после приема (внутри) карбоната наблюдается через 2—4 часа, а после приема цитрата или ацетата — через 1—3 часа.

В крови литий не связывается протеинами плазмы и переходит в ткани, причем прежде всего равновесие устанавливается в почках, печени, коже, а затем в мышцах, костях, мозге. В спинномозговой жидкости содержание лития в два раза меньше, чем в плазме крови.

Выделение лития из организма происходит главным образом через почки, и только в малых количествах он выделяется через кишечник и кожу. Концентрация лития в моче соответствует его концентрации в крови. Существует некоторая корреляция между ионами лития и натрия. Поэтому при ограничении хлорида натрия в пище содержание лития в организме возрастает, а после дополнительного приема хлорида натрия его содержание в организме снижается. Отсюда следует, что в первом случае создаются условия для проявления токсического действия лития, а второе обстоятельство позволяет использовать хлорид натрия при лечении отравлений литием.

При применении лития с терапевтическими целями возможны побочные эффекты. Они бывают весьма разнообразными. Чаще всего появляются тошнота, боли в области желудка, понос, жажда, мышечная слабость, дрожание конечностей, бессонница. В литературе описаны случаи увеличения щитовидной железы с понижением ее гормональной функции под влиянием длительных приемов лития.

При отравлении литием, кроме указанных побочных эффектов, развивается поражение почек и центральной нервной системы. В связи с этим наблюдается затемнение сознания, возможна кома, характерно повышение тонуса скелетной мускулатуры. Специальных антидотов против лития не имеется, поэтому лечение отравлений литием проводится симптоматически.

Применение лития в терапии должно проводиться под строгим клиническим и лабораторным контролем. Терапевтические концентрации лития в крови составляют 0,6—0,8 мэкв/л. В соответствии с этими величинами карбонат лития назначают в дозах 600—900—1800 мг в сутки. Продолжительность лечения литием зависит от достигнутого эффекта, но с профилактическими целями его применяют длительно (недели и месяцы).

Механизм действия лития на центральную нервную систему, несмотря на многочисленные исследования по этому поводу неизвестен. Высказываются предположения (Schildkraut et al., 1966; Schanberg et al., 1967),

что нейротропны
моноаминов. В
меченного по т
под влиянием
его дезаминир
врат). По набл
содержание но
рами тирозинс
сколько литий
большое влия
кально-депрес
литий нормаль

ПСИХОЗОМИ

Вещества, обл
состояния, со
тельными, слу
нарушением
эры народы н
зовали такие
Например, ин
ленный вид г

Своеобразн
метики, но
сердечные гл
производные
результат по
Jacobsen (
метические, п
дийской конц
бенактизин
Сравнител
приводится в
Г. И. Миль
венко с соавт

сихо
изв
Д
ы
о

что нейротропные эффекты лития зависят от его влияния на метаболизм моноаминов. В опытах на белых крысах с внутрибрюшинным введением меченного по тритию норадреналина указанные авторы установили, что под влиянием лития вместо о-метилирования норадреналина происходит его дезаминирование, в связи с чем увеличивается его *turn-over* (возврат). По наблюдениям Corrodi с соавторами (1967), литий не влияет на содержание норадреналина в головном мозге, но в сочетании с ингибиторами тирозиноксидазы снижает его содержание в головном мозге. Поскольку литий химически близок к натрию и калию, которые оказывают большое влияние на активность нейронов, а ионный баланс при маниакально-депрессивных состояниях нарушается, Corren (1967) считает, что литий нормализует электролитный баланс.

ПСИХОЗОМИМЕТИКИ (ГАЛЛЮЦИНОГЕНЫ)

Вещества, обладающие способностью вызывать у человека психотические состояния, сопровождающиеся расстройствами чувствительности, зрительными, слуховыми, обонятельными и тактильными галлюцинациями, нарушением схемы тела, известны очень давно. Еще задолго до новой эры народы некоторых стран, особенно Южной Америки и Азии, использовали такие вещества во время праздничных и религиозных церемоний. Например, индейцы Южной Америки применяли для этой цели определенный вид грибов, а население Центральной Азии — индийскую коноплю.

Своеобразные психозы вызывают не только специальные психозомиметики, но и многие другие вещества, например алкалоиды красавки, сердечные гликозиды, тяжелые металлы, барбитураты, фенотиазиновые производные и т. д. Разумеется, такие психозы надо рассматривать как результат побочного или токсического действия перечисленных веществ.

Jacobsen (1968) различает три типа психозомиметиков: 1) симпатомиметические, например диэтиламид лизергиновой кислоты; 2) группа индийской конопли, например гашиш; 3) парасимпатолитические, например бенактизин (амизил), пиперидиновые бензилаты.

Сравнительная характеристика этих психозомиметиков, по Jacobsen, приводится в табл. 25.

Г. И. Мильштейн и Л. И. Спивак (1971), ссылаясь на работы Н. Н. Яро-венко с соавторами, Downing и Jacobsen, приводят следующую классификацию психотомиметических препаратов:

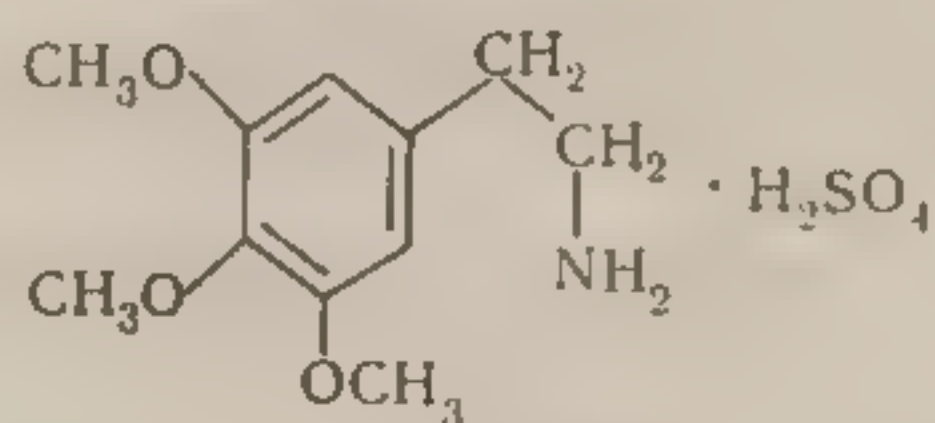
- 1) производные лизергиновой кислоты — диэтиламид лизергиновой кислоты (ДЛК), морфолид лизергиновой кислоты, этиламид лизергиновой кислоты, 1-ацетил-диэтиламид лизергиновой кислоты;
- 2) производные триптамина — буфотенин, псилоцибин и др.;
- 3) производные фенилэтиламина — мескалин и др.;
- 4) производные гликолевой кислоты — дитран, амизил и др.;
- 5) каннатинолы;
- 6) гармин и близкие к нему по химическому строению соединения.

Наиболее типичными психотомиметиками являются следующие (Hoffer, Osmond, 1967):

ТАБЛИЦА 25

Эффект	Тип галлюциногена		
	симпатомиметики	группа индийской конопли	антихолинергетики
Расстройство восприятия	Есть	Есть	Нет
Сновидения	»	»	»
Элементарные галлюцинаторные восприятия	Зрительные	Редко	Зрительные, слуховые
Истинные галлюцинации	Зрительные, тактильные и др., редко слуховые	Зрительные	Зрительные
Психотический эффект	Есть	Есть	Нет
Эйфория	»	»	»
Расстройство мышления	Нет	Нет	Есть
Контакт с окружающей средой	Есть	Есть	Нет
Изменения ЭЭГ	Десинхронизация	Неопределенные изменения	Синхронизация
Двигательный эффект	Слабая атаксия	Умеренная атаксия	Атаксия
Влияние на вегетативную иннервацию	Симпатомиметические эффекты (повышение артериального давления, температуры)	Умеренный симпатолитический эффект (понижение артериального давления, температуры)	Парасимпатолитические эффекты (сухость во рту, учащение пульса)
Развитие толерантности	Есть	В малой степени	Нет

Мескалин — сульфат 3, 4, 5-триметоксифенил-этиламин, алкалоид мексиканского кактуса *Lophophora williamsii*:

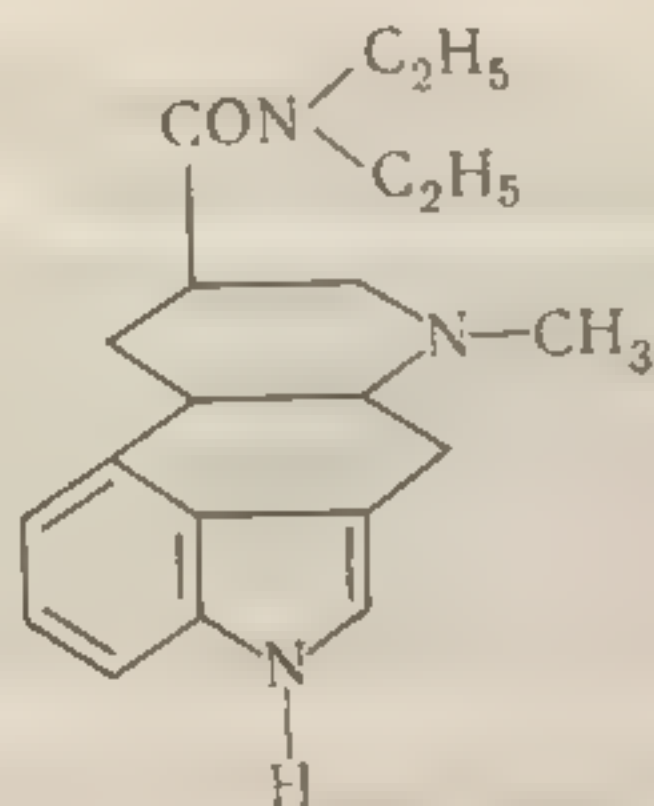


Плоды этого кактуса использовались для жевания индейцами, жившими в районе Rio Grande несколько столетий назад, при проведении религиозных церемоний. Действующее начало этих плодов было изолировано Heffter ■ 1896 г. и названо мескалином. Химическое строение мескалина установлено Spath ■ 1919 г., а затем им же мескалин был синтезирован.

Мескалин вызывает своеобразные изменения психики, сопровождающиеся зрительными галлюцинациями. Одновременно наблюдаются симпатомиметические эффекты, повышение спинномозговых рефлексов. Продолжительность действия однократной дозы составляет 10—12 часов.

Способность мескалика вызывать у людей своеобразный психоз, напоминающий шизофрению, явилась основанием для предположения, что некоторые психические заболевания зависят от образования в организме соединений, в том числе адренохрома, имеющих структурное сходство с мескалином (Osmond и Smythies, 1952). Однако эта гипотеза подтверждения не получила.

Диэтиламид лизергиновой кислоты (ДЛК) по химическому строению представляет собой тетрациклическую систему, в основе которой лежит ядро индола:



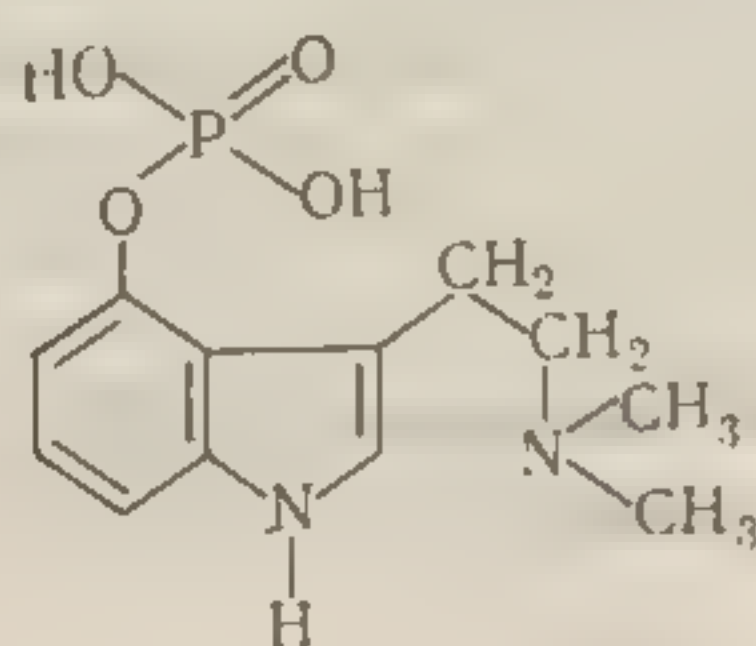
В 1934 г. из спорыньи (*Claviceps purpurea*) была получена лизергиновая кислота. Через 4 года Stoll и Hofmann осуществили ее синтез. Лизергиновая кислота предназначалась для использования в клинике в качестве средства, усиливающего сокращения миометрия. Однако в клиническую практику вошел эрготамин.

Психотропные свойства ДЛК были открыты в 1943 г. Hofmann, который на себе испытал его действие. Главным объектом действия ДЛК в умеренных дозах является центральная нервная система. Он вызывает расстройство высшей нервной деятельности, своеобразную эйфорию и зрительные галлюцинации, угнетает электрическую активность головного мозга. Под влиянием ДЛК возникает ряд периферических симпатомиметических эффектов: мидриаз, пилоэрекция, тахикардия, сужение сосудов почек, сокращение миометрия, гипергликемия.

Gaddum и Hameed (1954), обнаружив, что ДЛК обладает выраженным антагонизмом по отношению к 5-окситриптамику, учитывая, что ДЛК вызывает состояние, напоминающее шизофрению, а также допуская, что 5-окситриптамиин, находящийся в тканях центральной нервной системы, играет существенную роль в развитии шизофрении, высказали предположение, что ДЛК блокирует действие 5-окситриптамина на центральную нервную систему, к чему сводится в принципе механизм действия ДЛК. Однако между способностью ДЛК вызывать психотические состояния и антагонизмом с 5-окситриптамином параллелизма не было обнаружено.

ДЛК не представляет терапевтической ценности, однако, поскольку больные шизофренией реагируют на ДЛК сильнее, чем психически здоровые люди, это обстоятельство дало повод использовать ДЛК для диагностики шизофрении. Кроме того, были сделаны попытки применить ДЛК для лечения алкоголизма, но без позитивных результатов.

Псилоцибин — азофосфорный эфир N, N-диметил-4-окситриптамина:



содержится в мексиканских грибах *Psilocybe Mexicana*, из которых был выделен, а затем синтезирован Hofmann.

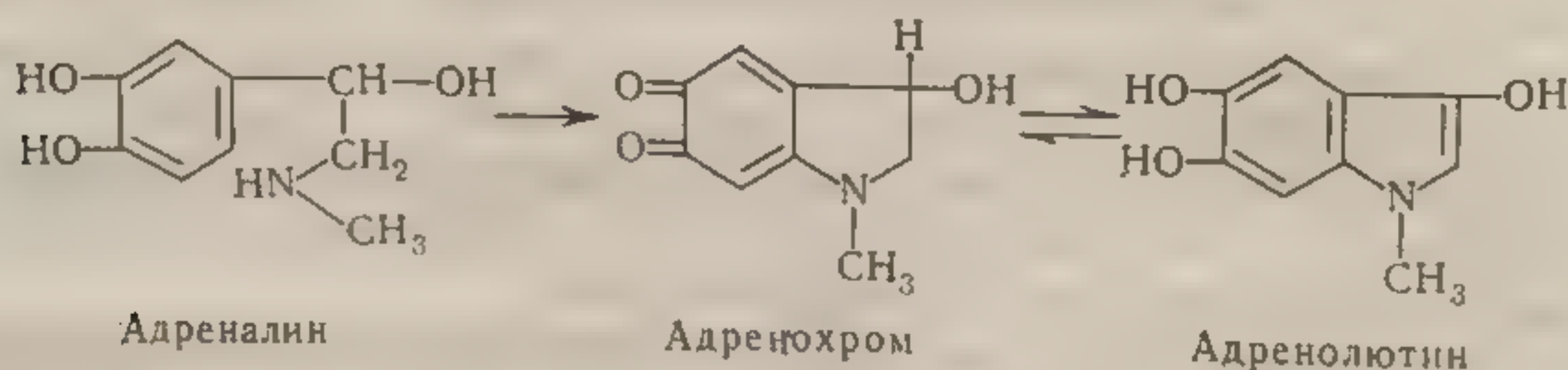
Псилоцибин обладает способностью вызывать зрительные, а также слуховые галлюцинации, сопровождающиеся эйфорией, деперсонализацией, дремотным состоянием. Психотическому эффекту псилоцибина обычно предшествуют тошнота, боли в животе, мышечная слабость, дрожание. После применения псилоцибина бывают головные боли и наступает общая слабость.

Действие псилоцибина может быть остановлено транквилизаторами и нейролептиками, которые являются его антагонистами.

В опытах на животных под влиянием псилоцибина отмечается снижение двигательной активности, сокращение мигательной перепонки, повышение или понижение артериального давления.

Адренохром образуется в организме при окислении адреналина. Аскорбиновая кислота восстанавливает его в адреналин.

Схема превращения адреналина

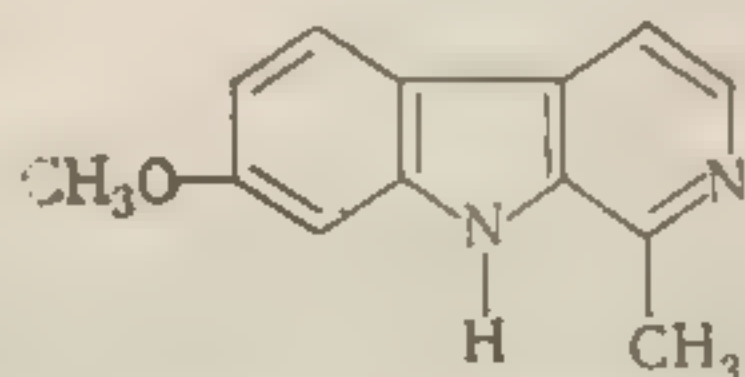


Адренохром обладает широким спектром действия. Наиболее интересным является его психотомиметический эффект. Психические расстройства под влиянием адренохрома имеют некоторое сходство с шизофренией и отличаются значительным полиморфизмом. В зависимости от индивидуальных особенностей и дозы адренохром вызывает у людей нарушение восприятия, мышления, изменяется также эмоциональное состояние: появляются раздражительность, враждебное отношение к окружающим, иногда возникает эйфория. Эти явления сопровождаются угнетением ЭЭГ.

Адренохром тормозит углеводный обмен, усиливает окисление аминокислот, подавляет активность ацетилхолинэстеразы, вызывает гипотермию, потенцирует действие ДЛК. Он обладает антигистаминными и антигитероидными свойствами. Кроме того, он участвует в образовании пиг-

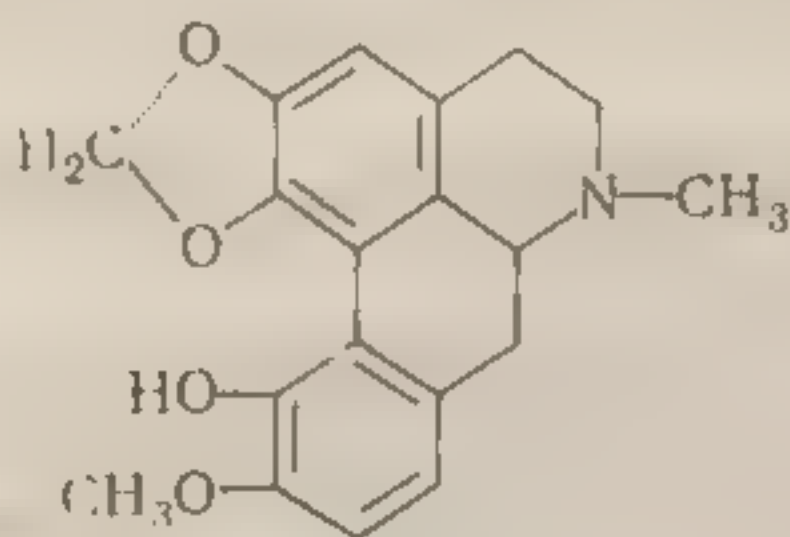
мента меланина и оказывает антимиотический эффект. Любопытно отметить, что адренохром повышает содержание меди в плазме крови; между тем известно, что при шизофрении уровень меди в плазме крови также повышен.

Гармин — алкалоид, содержащийся в корнях могильника (*Paganum harmala*). По химическому строению является производным карболина:



В больших дозах гармин вызывает галлюцинации и другие психические расстройства. В малых дозах он проявляет седативные, центрально-расслабляющие и спазмолитические свойства. При местном действии обладает способностью вызывать анестезию. Гармин проявляет антагонизм в отношении 5-окситриптамина, и это обстоятельство может быть использовано при объяснении механизма его действия на центральную нервную систему.

Бульбокапнин — алкалоид, содержащийся в клубнях *Corydalis cava* или *bulbosa*:

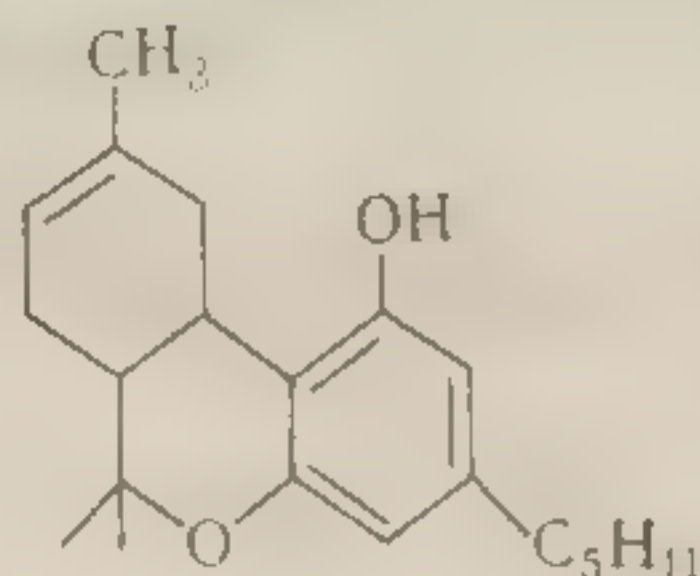


Фармакологически интересен тем, что вызывает у человека и животных состояние каталепсии. В больших дозах бульбокапнин вызывает судороги, вслед за которыми может наступить смерть. Повышение мышечного тонуса под влиянием бульбокапнина, несомненно, центрогенного происхождения (Л. Г. Меркулов, 1947). Исследования В. С. Дерябина (1940) на собаках методом условных рефлексов показали, что бульбокапнин одновременно с развитием кататонического состояния вызывает торможение высшей нервной деятельности, которое проявляется в определенной последовательности. Сначала наступает торможение искусственных пищевых условных рефлексов. Одновременно с торможением коры головного мозга бульбокапнин вызывает возбуждение подкорковых образований и спинного мозга.

Индийская конопля ¹, *Herba Cannabis indicae*. Культивируется в Индии и других восточных странах, а также в Америке, содержит смолистое вещество, известное под многими названиями: гашиш, анаша, марихуана,

¹ Подробно см.: Way E. и Isbell H. Marijuana and its surrogates. Pharmacol. Rev., 1971, 23, 263.

банг, дагга. Действующим началом индийской конопли является тетрагидроканнабинол.



Гашиш используют в некоторых странах как одурманивающее (наркотическое) средство. С этой целью его курят с табаком, жуют, примешивают к пище, напиткам.

Гашиш оказывает своеобразное влияние на функции высших отделов головного мозга, которое характеризуется эйфорией, притуплением болевой чувствительности, галлюцинациями, нарушением схемы тела, эротическими переживаниями и многими другими расстройствами психики. Под влиянием гашиша часто возникают двигательные расстройства, в особенности атаксия. Отравление гашишем протекает по-разному, в зависимости от индивидуальных особенностей субъекта, окружающей обстановки, сорта гашиша и путей его введения в организм. В отличие от других веществ наркотического типа — морфина, кокаина — гашиш столь выраженного пристрастия и привыкания не вызывает (Joachimoglu, 1924).

У животных гашиш в умеренных дозах повышает двигательную активность и усиливает агрессивность.

Интересно отметить, что гиперактивность у мышей и крыс, вызываемая амфетамином, в значительной степени усиливается под влиянием гашиша. В больших дозах гашиш вызывает у животных общую депрессию (Dagirmanjian, Boyd, 1962). У кроликов гашиш центрогенно подавляет корнеальный рефлекс, т. е. после внутривенного введения, а не местной аппликации. Этот феномен может быть использован при биологическом испытании активности гашиша.

Тораксеин. Представляет собой вещество белковой природы, выделенное из сыворотки крови человека. По действию на организм человека напоминает диэтиламид лизергиновой кислоты и псилоцибин. Высказываются предположения, что тораксеин повышает проницаемость гемато-энцефалического барьера и тем самым способствует прониканию токсических продуктов обмена веществ в мозг (Hoffer, Osmond, 1967).

Психотропные вещества, как правило, обладают широким спектром физиологического действия. В связи с этим их изучение должно проводиться в разных аспектах.

Открытие новых психотропных веществ вызвало необходимость изыскания специальных методов изучения их специфических эффектов. Усилиями многих фармакологов было создано большое число таких методов. Большинство из них основано на поведенческом, электрофизиологическом, биохимическом или морфологическом принципе (Boissier, 1959; Hunt, 1961; Gollub, Brady, 1965; Mantegazza, Piccinini, 1966; Maxwell, 1968).

МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ ПСИХОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ

1. Влияние на поведение: двигательная активность (спонтанная, вызванная), миорелаксанта́ный эффект; постуральный тонус; мышечная координация; гипнотический эффект, анальгетический эффект; каталептическая реакция; судорожная реакция; групповая токсичность.

Влияние на условные рефлексы: двигательно-оборонительные («наказание»); пищевые (получение «награды»); «оперантное» поведение; «самостимуляция».

Влияние на эмоциональное состояние: агрессия (приручение животных, «бой» мышей, «драка» рыб); «страх», жажда, голод.

Влияние на модели «психотических» состояний, вызываемые электрическим или химическим раздражением различных структур головного мозга.

Влияние на течение экспериментальных неврозов и повреждений нервной системы: тест «конфликтной ситуации».

2. Влияние на биоэлектрическую активность: спонтанную активность; вызванные потенциалы; реакцию пробуждения; реакцию вовлечения; синаптическую передачу возбуждения в рефлекторных, проекционных и ассоциативных путях.

3. Влияние на биохимические структуры нервной системы: катехоламины; 5-окситриптамин; ингибиторы МАО; ингибиторы КОМТ; ацетилхолин; холинэстераза.

4. Влияние на вегетативные и гормональные реакции: третье веко; артериальное давление; ЭКГ; температура тела; обмен веществ.

5. Антагонизм или синергизм с другими фармакологическими веществами: потенцирование действия наркотиков, снотворных, анальгетиков; синергизм или антагонизм с фенамином; антагонизм с конвульсантами; антагонизм с резерпином; антиапоморфинный эффект.

6. Влияние на нервные структуры, выявляемое с помощью гистохимических, микроскопических, электронномикроскопических методов исследования.

7. Острая и хроническая токсичность: побочное действие; психическая и физическая зависимость.

8. Испытание в клинике.

Разумеется, каждый метод предусматривает использование определенных видов лабораторных животных. Например, Janssen (1966) полагает, что крысы, собаки и обезьяны являются более подходящими объектами для изучения нейролептиков, чем мыши и коты.

Весьма сложную и трудную проблему составляет проблема отбора новых психотропных средств из числа вновь синтезированных химических соединений (скрининг). В некоторых случаях строение такого соединения позволяет предположить наличие у него определенных фармакологических свойств и соответственно этому наметить программу исследования. Однако чаще дело обстоит иначе: из большого числа химических соединений надо выбрать те, которые могут представить практический интерес, поэтому приходится пользоваться ограниченным числом тестов для предварительного отбора биологически активных препаратов, причем

они должны быть адекватными поставленным задачам, быть специфичными, простыми и не занимать много времени. В процессе такой работы исключительное значение имеют опыт и интуиция экспериментатора.

Предсказание психотропной активности химических соединений на основании экспериментов на животных является в высшей степени трудной и сложной проблемой. Уже а priori надо сказать, что по результатам опытов на животных ожидать адекватные эффекты у человека невозможно, поскольку психическая деятельность человека и животных качественно различна. Кроме того, у животных не бывает психических расстройств, которыми страдают люди. Поэтому никакие модели психозов и иные тесты, осуществляемые на животных, не могут заменить наблюдений на людях. Следует иметь в виду и то, что реакция отдельных людей на психотропные средства неодинакова, так как формирование этой реакции определяется индивидуальными особенностями каждого человека тем более у людей, страдающих разными формами психических заболеваний.

Вместе с тем совершенно очевидно, что в опытах на животных при использовании определенных тестов можно выявить такие особенности действия препарата, которые позволяют высказывать предположения об их психотропной активности у человека. Например, по характеру влияния на поведение, в частности на двигательную активность животных, можно судить о типе действия психотропного средства.

При изучении новых препаратов в эксперименте, как правило, надо использовать несколько разных тестов, так как ни один из них в отдельности не может иметь универсального значения. Важные сведения о психотропных свойствах препарата могут быть получены в экспериментах на животных путем сравнения его по фармакологическим свойствам с другим, хорошо известным препаратом, который принимается за своего рода эталон. Однако при этом нельзя забывать, что испытуемый препарат может иметь качественные отличия от эталона, иначе можно не обратить внимания на его специальные качества.

ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПСИХОТРОПНЫХ ВЕЩЕСТВ

Изменение двигательной активности под влиянием психотропных веществ является существенной чертой их действия. Ослабление подвижности может служить одним из критериев седативного эффекта, а ее усиление, как правило, свидетельствует о стимулирующем эффекте.

Предложено много методов исследования двигательной активности. Большинство из них основано на регистрации спонтанной или искусственно измененной двигательной активности. Для этой цели используют разнообразные технические устройства: фотоэлементы, «контактный» пол, механические актографы разнообразной конструкции и т. д.

Модели нарушений двигательной активности обычно вызывают фармакологическими средствами, например ее усиление фенамином, кофеином, кокаином, а ослабление — снотворными, нейролептиками, транквилизаторами.

Близкое отношение к параметру двигательной активности имеет миорелаксанта́ный эффект, который исследуют разными методами. К числу таковых принадлежат: тест вращающейся оси, т. е. способность животного (обычно белой мыши или крысы) удерживаться на медленно вращающемся стержне (rota rod) (Dunham, Mija, 1957); тест тяги, т. е. способность животного (белой мыши или обезьяны) удерживаться на горизонтально натянутой проволоке (Turner, 1965); тест наклонной плоскости, т. е. способность животного удерживаться на наклонной доске (Friedman, Ingalls, 1960; Harrison, Albert, 1963; Kondziella, 1964); тест трубок, т. е. способность мышей вылезать из стеклянных цилиндров (Boissier et al., 1960); рефлекс переворачивания, т. е. способности принимать обычную позу после укладывания на спину (Berger, Bradley, 1946). Постуральный тонус (постуральные рефлексy, по Sherrington, 1906¹, или рефлексy положения по Magnus, 1924), т. е. способность сохранять определенное положение всего тела или отдельной его части при действии нейролептиков, может быть определен визуально. Таким же путем может быть оценена мышечная координация.

Хотя большинство нейролептиков и транквилизаторов не обладают выраженными снотворными свойствами, они, как правило, вызывают сонливость и усиливают действие снотворных и наркотических веществ. Таким образом, по этому признаку можно оценивать седативный эффект. При оценке нейролептиков или транквилизаторов в таком плане необходимо учитывать, усиливают или удлиняют они действие снотворных и наркотических веществ. Пролонгирование действия этих веществ нельзя рассматривать как специфический тест, так как многие вещества, не обладающие седативными свойствами, например антигистаминные средства, могут вызвать такой эффект. Оригинальную модификацию техники исследования потенцирования действия снотворных и наркотиков предложил Maffii (1958), который рекомендует вводить нейролептики и транквилизаторы тотчас после пробуждения от сна, вызванного снотворным средством.

Если принять во внимание концепцию о двух типах физиологического сна, согласно которой различают ортодоксальный («переднемозговой») сон, характеризуемый медленными движениями глазных яблок и синхронизацией ЭКоГ, и парадоксальный («заднемозговой»), при котором наблюдаются быстрые движения глазных яблок и десинхронизация ЭКоГ (Oswald, 1968), то оказывается, что нейролептики и транквилизаторы неодинаково влияют на эти виды сна. Например, в отличие от барбитуратов, укорачивающих продолжительность парадоксального сна (Oswald et al., 1963), хлорпромазин (Toyoda, 1964) и резерпин (Hartmann, 1966) удлиняют его. Ингибиторы МАО подавляют парадоксальный сон у кошек (Jouvet et al., 1965), производные имидамина укорачивают его (Khazan и Sawyer, 1964).

Подробные сведения о проблеме сна в электрофизиологическом и нейрофармакологическом аспектах можно найти в обзоре Jouvet (1965).

¹ См.: Sherrington, 1947, глава I.

При изучении потенцирования нейролептиками и транквилизаторами действия снотворных и наркотических веществ следует учитывать, что регуляции сна и бодрствования имеют значение гуморальные факторы. Как показал Monnier (1966) экспериментально на кроликах, диализаты крови, полученные от животных при электрическом раздражении таламических структур, вызывают у нормальных животных сон, а диализаты крови, полученные при электрическом раздражении ретикулярной субстанции и гиппокампальных образований, вызывают у спящих животных пробуждение. Химический состав этих диализатов еще не определен, но установлено, что они содержат аминокислоты.

Нейролептики и транквилизаторы усиливают действие не только наркотических и снотворных веществ, но также наркотических анальгетиков, не обладая при этом отчетливыми анальгетическими свойствами. Изучение такого потенцирования проводят обычными методами, принятыми для исследования анальгетического эффекта, используя для этого электрическое, механическое, термическое или химическое раздражение. О болевой реакции судят по двигательной реакции или писку животного. Следует иметь в виду, что ослабление двигательной реакции может зависеть не только от анальгезии, но оно может быть следствием центрального или периферического миорелаксанта действия препарата. Поэтому писк является более точным и выразительным проявлением болевой реакции.

Подробное описание методов исследования анальгетического эффекта можно найти в многочисленных обзорах на эту тему (Wikler, 1950; Jacob, 1954; Radouco-Thomas et al., 1965; Beecher, 1957; Schaumann, 1957; Cheymol et al., 1959; Koele, Smith, 1962; Banziger, 1964; Collier, 1964; Turner, 1965; Soulairac et al., 1968).

Для нейролептиков фенотиазинового ряда (Taeschler et al., 1960) и производных бутирофенона (Divry et al., 1960; Timsit, 1966) характерна каталептическая реакция. Но, кроме того, ее могут вызывать анальгетики (Tedeschi et al., 1959); галлюциногены: бульбокапнин (Sergio, 1960; Nichols, Walaszek, 1965), ДЛК и ее производные (Monroe, Heath, 1961), серотонин (Ernst et al., 1961). Ее определяют обычно визуально.

Многие нейролептики и транквилизаторы обладают противосудорожными свойствами. Для исследования их в этом отношении используют модели судорожных состояний, воспроизводимые физическими и химическими способами. Судороги у подопытных животных могут быть вызваны электрическим током, например при наложении электродов на глаза белой мыши (Swinyard et al., 1963), мелькающим светом (Barnes, 1958), звуковыми колебаниями определенной частоты (Plotnikoff, Green, 1957; Swinyard et al., 1963), асфиксией (Bastian, Ridlon, 1958), лихорадкой (Mollichap et al., 1960). Из фармакологических веществ судороги вызывают чаще всего коразолом или стрихнином (Berger, 1952, 1954), никотином (Jenney, Pfeifer, 1956), угольной кислотой (Rickels et al., 1959), морфином (Scarinci, 1957), новокаином и другими анестетиками (Faenzi, 1961), тиосемикарбазидом (Knoll et al., 1961).

Способность нейролептиков и транквилизаторов ослаблять действие судорожных агентов не зависит от их седативного эффекта, и некоторые

вещества, например тридион или дилантин, не имеющие седативных свойств, являются активными антиконвульсантами.

Для некоторых психостимуляторов характерно повышение так называемой групповой токсичности, т. е. повышение чувствительности животных, содержащихся вместе, к некоторым веществам (Delphaut, 1963). Впервые Chance (1946) было отмечено усиление токсичности фенамина и других симпатомиметических аминов для мышей, находящихся в одной клетке. В дальнейшем этот феномен был подтвержден многими авторами. Тест «групповой токсичности» у мышей, по предложению Bign и Hobbs (1958), в настоящее время используют при изучении психотропных веществ с депримирующим типом действия. Например, аминазин в дозе 6,6 мг/кг снижает токсичность фенамина (14 мг/кг) у группы животных с 93 до 13%, а у особей, содержащихся отдельно, — только с 89 до 64%. Резерпин в этом отношении превосходит аминазин.

К. С. Раевским и С. Л. Гура (1970) было показано, что адrenoблокаторы — фентоламин, трспафен, пропранолол — понижают токсичность фенамина как у изолированных, так и у сгруппированных мышей, за исключением пронеталола, который эффективен только в отношении токсичности фенамина у изолированных мышей.

Причиной повышения чувствительности мышей к фенамину в группе могут быть разные факторы: страх (Chance, 1946), агрессивность (И. П. Лапин, 1965), нарушение теплообмена (Askew, 1962; Harding, Peterson, 1963). Однако несомненно, что это связано с возбуждением животных, находящихся в одном помещении, причем чем меньше площадь клетки, в которой находятся животные, тем выше становится их чувствительность к фенамину (Chance, 1946).

Одним из самых типичных свойств психотропных веществ является их влияние на условные рефлексы. Для изучения указанных веществ в этом аспекте могут быть использованы условные рефлексы разной сложности в соответствии с классическим учением И. П. Павлова о высшей нервной деятельности. Чаще всего используют двигательные оборонительные рефлексы, когда безусловным раздражителем является болевое раздражение («наказание»), и пищевые рефлексы, когда условный рефлекс подкрепляется пищей («награда»).

Как правило, исследуют влияние психотропных веществ на выработку и угасание условных рефлексов, внешнее торможение условных рефлексов, «оперантное» поведение (Dews, Morse, 1961; Hunt, 1961).

При первичной оценке психотропных веществ несомненное преимущество имеют относительно простые методы исследования условной рефлекторной деятельности, так как они доступны для проведения эксперимента в больших масштабах.

Примером исследования простого условного рефлекса может служить методика, предложенная Б. И. Любимовым (1965). Опыт проводят на крысе, находящейся в клетке, которая разделена на две неравные части, причем большая (40×40×30 см) — светлая, а меньшая (15×15×20 см) — темная, и в ее пол вмонтированы электроды для электрического раздражения животного. Опыт проводят в течение двух дней. В первый день крысу помещают в клетку на 3 минуты и учитывают вре-

мя ее пребывания в каждой половине. Как правило, крыса в силу своих биологических особенностей больше времени, в среднем 2 минуты, предпочитает находиться в меньшей (темной) части клетки. В конце экспозиции на электроды пола подается ток, и животное перебегает в большую, светлую часть клетки. На второй день крыса проводит больше времени (в среднем 2 минуты) в светлой части клетки. Этот рефлекс является непрочным и быстро угасает. Отмеченное обстоятельство позволяет использовать описанный метод при исследовании транквилизаторов, которые в отличие от нейролептиков не подавляют стойких условных рефлексов.

Широкое распространение получил метод выработки оборонительного условного рефлекса, описанный Cook и Weidley (1957), а также J. Knoll и В. Knoll (1959). Принцип этого метода состоит в обучении крыс навыку прыгать при условном звуковом сигнале на стержень, вмонтированный в потолок камеры с «электродным» полом, с помощью которого осуществляется болевое раздражение (безусловный раздражитель).

Для исследования условнорефлекторной деятельности животных при действии психофармакологических веществ применяют лабиринты. Стимулом для прохождения лабиринта могут быть болевое раздражение, голод и жажда. Фиксируют время прохождения животными лабиринта.

К числу методов исследования условнорефлекторной деятельности, принятых при изучении психотропных средств, надо отнести так называемое оперантное поведение. Один из вариантов его состоит в том, что животное, нажимая на рычаг, получает пищу или питье. Аналогичный метод сводится к тому, что животное выключает с помощью специального устройства путем нажатия на рычаг электрический ток, подаваемый на электродный пол, вызывающий болевое раздражение. Совершенно очевидно, что тесты с оперантным поведением могут иметь различную степень сложности.

Одним из вариантов исследования условнорефлекторной деятельности может служить метод самостимуляции, предложенный Olds (Olds, Milner, 1954; Olds, 1956; Olds, Travis, 1960). Сущность этого метода состоит в том, что животные с вживленными в определенные структуры головного мозга (гипоталамус, перегородка, крышка) электродами испытывают положительные эмоциональные переживания при раздражении указанных структур путем самостоятельного включения электрического тока. Названными авторами была показана пригодность этого метода для изучения психотропных средств. По данным Stein (1961, 1962, 1964), фенотиазиновые нейролептики (хлорпромазин, трифлуперазин, галоперидол) ослабляют самостимуляцию, а психостимуляторы (амфетамин, кофеин, кокаин) усиливают ее, антидепрессанты трициклической структуры (имипрамин) и ингибиторы МАО (ипрониазид) не оказывают влияния на самостимуляцию, но усиливают в этом отношении влияние амфетамина.

Как хорошо известно еще из работ павловской школы (И. В. Завадский, 1908), наркотические анальгетики в больших дозах оказывают отрицательное влияние на скорость выработки, величину и другие харак-

теристики условных рефлексов. Однако в малых дозах они могут оказывать положительное влияние на течение условных рефлексов. М. Х. Старобинец (1952) в опытах на мышах обнаружил, что морфин и фенадон в малых дозах, порядка минимальной анальгетической, облегчают выработку, затрудняют угасание и укорачивают латентный период условных двигательного-оборонительных рефлексов. По наблюдениям М. М. Ленкевича (1953), фенадон в малых дозах повышает положительные условные рефлексы у собак и ослабляет дифференцировочное торможение. Сюй-Бин (1956) показал, что характер влияния промедола на условнорефлекторную деятельность зависит от дозы анальгетика. В малых дозах промедол ускоряет выработку, задерживает угасание и усиливает положительные условные рефлексы.

В мировой литературе имеется большое число работ, посвященных влиянию нейролептиков и транквилизаторов на условные рефлексы. В результате этих работ были установлены важные закономерности в действии указанных веществ на высшие отделы центральной нервной системы. В частности, можно считать доказанным, что нейролептики оказывают выраженное влияние на стойкие условные рефлексы, тогда как транквилизаторы преимущественно влияют на выработку этих рефлексов.

Интересные данные о влиянии транквилизаторов на высшую нервную деятельность были получены Т. А. Клыгуль (1967, 1968). По ее наблюдениям, мепробамат и хлордиазепоксид затрудняют выработку условных рефлексов, ослабляют внешнее торможение оборонительного и питьевого условных рефлексов, а также ослабляют последствие, вызванное электроболевым раздражением. Важно отметить, что эти вещества мало влияют на старые, прочно закрепленные временные связи и сильно затрудняют формирование новых. Другими словами, они мало влияют на долговременную память и сильно затрудняют формирование кратковременной памяти.

Влияние фармакологических веществ на память известно с глубокой древности. Однако специальное изучение этой проблемы началось сравнительно недавно. За последнее время появилось много экспериментальных исследований о влиянии фармакологических веществ на память. Полученные данные в значительной степени противоречивы Jarvik (1964) в результате опытов на крысах, подвергавшихся наркозу диэтиловым эфиром, пришел к заключению, что наркотические вещества оказывают слабое влияние на память. Касаясь молекулярных основ памяти, он ссылается на данные Flexner с соавторами (1962), которые нашли, что пуромидин, тормозящий синтез белков, не влияет на выработанные условные рефлексы у мышей. Он также указывает, что между синтезом нуклеиновых кислот, с которыми связано образование памяти, и выработкой условных рефлексов прямой зависимости нет.

Имеются многочисленные данные о положительном влиянии на память многих стимуляторов нервной деятельности и прежде всего фенамина и кофеина.

McGaugh и Petrinovich (1959) подтвердили данные Lashley (1917) о том, что стрихнин и пикротоксин облегчают обучение крыс в лабиринте.

При изучении проблемы влияния фармакологических веществ на память необходимо учитывать, на какие процессы формирования памяти они оказывают влияние. Они легко могут облегчать или затруднять запоминание, воспроизведение, восстановление, но вряд ли они могут изменять память как таковую.

При изучении влияния психотропных веществ на поведение часто еще исследуют их эффекты в условиях экстирпации или разрушения определенных структур головного мозга, при электрическом или химическом (медиаторы) раздражении тех же структур, а также при непосредственном введении их в эти структуры путем микроинъекции. Кроме того, для этой цели регистрируют электрические потенциалы в различных структурах головного мозга. Однако надо иметь в виду, что изменение амплитуды и конфигурации потенциалов в какой-либо структуре головного мозга еще не означает, что данное вещество действует на эту структуру, так как изменения биопотенциалов могут зависеть от действия веществ на другие структуры.

Важный фрагмент в изучении психотропных веществ составляет исследование их влияния на эмоциональную сферу. В этом плане часто используют агрессивность животных. Многочисленные методы исследования агрессивного поведения животных при изучении фармакологических веществ принято разделять на две группы: 1) естественной (неспровоцированной); 2) вызванной агрессии. К первым относится приручение обезьян с выраженным враждебным отношением к человеку (макаки резус), межвидовая агрессия, например между крысами и мышами (Karli, 1961), агрессивность сиамских бойцовых рыб (Walaszek, Abbood, 1956), жуков богомоллов (Mercier, Dessaigue, 1965). Для провоцирования агрессии у мелких животных обычно используют три принципа: 1) болевое раздражение пары животных, обычно мышей, в результате чего возникает драка (Tedeschi et al., 1959); 2) раздражение или повреждение определенных структур головного мозга у животных, например коры лобной доли головного мозга (Dasgupta et al., 1954), перегородки (Brady, Nauta, 1953; King, 1958), обонятельного мозга (Karli, 1956; Woods, 1956; М. М. Козловская и А. В. Вальдман, 1963; Л. Х. Алликметс, 1964а, б); 3) изолированное содержание отдельных особей мышей или крыс, которые через 3—5 недель становятся агрессивными в отношении животных, находившихся в группе (Yen et al., 1959; Karli, 1961; De Vanso et al., 1966).

При разных формах агрессивного поведения эффективность разных нейролептиков и транквилизаторов неодинакова. Например, по феномену «приручение обезьян» резерпин более эффективен, чем хлорпромазин (Plummer et al., 1954; Chusid et al., 1955).

Из фенотиазиновых нейролептиков трифтазин обладает более выраженным антиагрессивным действием, чем хлорпромазин (Н. К. Барков и И. Я. Гурович, 1967).

Многими авторами уделяется большое внимание влиянию психотропных веществ на функции лимбического мозга (обонятельный, висцеральный мозг или палеокортекс, т. е. древняя кора) (Л. Х. Алликметс, 1964а; Ю. С. Бородкин, 1967; А. В. Вальдман и М. М. Козловская, 1969).

Анатомический
зависимый ком
пингулярная и
ядра.
Функциона
нимает участ
мировании эм
вегетативных
обменом вещ
Э. Гельгорн и
в тесной корр
ного мозга (Л
зишвили и Л.
1968).
Значение по
сти было отме
состояние бол
раздражениям
головного моз
тур. Специаль
С. П. Нарика
Изменение
дражении мин
ликметса (196
настороженно
жениями, сал
рожными сок
По данным
личные вещес
венник — 5-ок
холинергическ
ренергические
розин, α-мети
ния миндалин
тонин вызыва
(кошки), про
нием и реже д
Л. Х. Аллик
ослабляет акт
ливание, воз
Активация по
ливание, выз
мин, промази
поведения, в
далину: имип
И. П. Пав
трудоу. Т. З. М.
9*

Анатомически в состав лимбического мозга входят гиппокамп, миндалевидный комплекс, перегородка, энторинальная или грушевидная кора, цингулярная извилина, гипоталамус, эпиталамус, передние таламические ядра.

Функциональное значение лимбического мозга очень велико. Он принимает участие в интегративной деятельности нервной системы, в формировании эмоций, памяти, образовании условных рефлексов, регуляции вегетативных функций (кровообращения, пищеварения), контроле над обменом веществ, гормональными функциями (Дж. Брейди, 1963; Э. Гельгорн и Дж. Луфборроу, 1966; И. С. Беритов, 1969). Он находится в тесной коррелятивной связи с ретикулярной формацией и корой головного мозга (Lissak et al., 1957; Green, 1960; Y. Наума, 1963; Н. Н. Дзидзишвили и Л. Р. Квирквелия, 1965; В. И. Гусельников и А. Я. Супин, 1968).

Значение подкорковых образований для высшей нервной деятельности было отмечено еще И. П. Павловым, который писал: «Деятельное состояние больших полушарий постоянно поддерживается благодаря раздражениям, идущим из подкорковых центров»¹. В то же время кора головного мозга оказывает влияние на деятельность подкорковых структур. Специальный обзор этой проблемы можно найти в монографии С. П. Нарикашвили (1968).

Изменение поведения и вегетативных функций при электрическом раздражении миндалевидного комплекса у кошек, по наблюдениям Л. Х. Алликметса (1966), проявляются обонятельно-исследовательской реакцией, настороженностью, агрессивностью, глотательными и жевательными движениями, саливацией, мочеиспусканием, манежными движениями, судорожными сокращениями скелетных мышц.

По данным Л. Х. Алликметса и соавторов (1968), применявших различные вещества (серотонинергические: 5-окситриптами, его предшественник — 5-окситриптофан, его антагонист — битартрат 2-бромлизергид; холинергические: ацетилхолин, центральный холинолитик — амизил; адренергические: фенамин, ингибиторы синтеза норадреналина: α -метилтирозин, α -метил-м-тирозин; антидепрессант — имипрамин) для раздражения миндалин, гипоталамуса и перегородки, только ацетилхолин и серотонин вызывают при микроинъекциях изменения поведения животных (кошки), проявляющиеся главным образом настораживанием, облизыванием и реже другими реакциями.

Л. Х. Алликметсом с соавторами (1968) было показано, что имипрамин ослабляет активацию поведения, эмоциональные реакции, судороги и саливацию, возникающие при микроинъекции ацетилхолина в миндалину. Активация поведения и саливация подавляются также промазином. Саливация, вызываемая ацетилхолином, угнетается бенактизином. Имипрамин, промазин и бенактизин оказывают различное влияние на активацию поведения, вызываемую 5-окситриптами при микроинъекции в миндалину: имипрамин и промазин ослабляют активацию поведения, а бе-

¹ И. П. Павлов. Краткий очерк высшей нервной деятельности. Полное собрание трудов. Т. 3. М. — Л., 1949, с. 400.

нактизин ■ этом отношении не эффективен. Саливация, обусловленная 5-окситриптамином, усиливается имипрамином.

На основании опытов на крысах с повреждением миндалевидных комплексов (Allikmets, Lapin, 1967) пришли к выводу, что указанные структуры играют важную роль ■ реализации эффектов имипрамина. В частности, при этом антидепрессантное действие имипрамина усиливается, а транквилизирующее — ослабляется. В связи с отмеченным обстоятельством авторы полагают, что антидепрессантный эффект имипрамина зависит от угнетения функции миндалевидных комплексов.

Лимбический мозг обладает рядом особенностей по электрофизиологическим параметрам. Для его структур характерен Θ -ритм, т. е. медленные высокочастотные потенциалы частотой 4—7 колебаний в секунду, возникающие при настораживании или пробуждении животного, а также так называемые судорожные разряды в ответ на прямое раздражение.

Как указывают Л. Х. Алликметс и Ф. П. Ведяев (1967), нейролептики (аминазин, промазин, стелазин, галоперидол) подавляют поведенческие реакции и усиливают судорожные разряды при раздражении структур лимбического мозга.

Обстоятельные экспериментальные исследования по изучению влияния транквилизаторов на поведенческие реакции с регистрацией электроэнцефалограммы (ЭЭГ) были выполнены ■ нашей лаборатории Ю. В. Бузовым (1965, 1966). Свои опыты он проводил на кроликах и крысах с вживленными электродами. На кроликах исследовались ориентировочные рефлексы, а на крысах — оборонительный условный рефлекс и эмоциональные состояния «страха», голода и жажды. Electroды располагались эпидурально в разных зонах коры головного мозга. Из транквилизирующих веществ использовались представители разных групп: производные фенотиазина — этаперазин, дериват пропандиола — мепробамат и сложный эфир дифенилуксусной кислоты — амизил.

Ориентировочные рефлексы вызывались у кроликов звуковым раздражением частотой 60 гц в течение 3 секунд. При этом наблюдались вздрагивание, поднятие головы и поворот ушей в сторону источника звука. На ЭЭГ в это время возникала реакция активации с длительным периодом последствия. После многократных повторных раздражений того же качества отмечалось угасание ориентировочных рефлексов и ослабление реакции активации на ЭЭГ. Но при изменении частоты звуковых колебаний в большую (200 гц) или меньшую (20 гц) сторону ориентировочные рефлексы и реакция активации ЭЭГ возникали вновь.

Оборонительный условный рефлекс исследовался у крыс с электродами, вживленными ■ теменную и затылочную область коры головного мозга. Рефлекс вырабатывался в двухсекционной камере с электродным полом по методу Гельгорна. Условным сигналом служил звук (200 гц), безусловным — электрический ток напряжением 20—40 в. Выработка рефлекса производилась ежедневно путем 12 сочетаний условного сигнала с безусловным.

Эмоциональное состояние «страха» вызывалось у крыс многократным применением болевого раздражения электрическим током напряжением 80 в. ЭЭГ регистрировали ■ теменном ■ затылочном отведениях в про-

межутках между болевыми раздражениями. Эти опыты проводились в той же двухсекционной камере, в которой осуществлялись исследования по методу оборонительного условного рефлекса. После повторного нанесения болевого раздражения в интервалах между ними, находясь в ожидании очередного раздражения, животные занимали вертикальное положение с поднятой вверх головой, шерсть у них была взъерошена, они глубоко и редко дышали, стучали зубами, пищали и дрожали, а иногда беспорядочно метались по камере, прыгали, грызли стенки камеры. На ЭКГ после помещения крыс в камеру регистрировалась высокочастотная активность низкого вольтажа, на фоне которой возникали серии высокоамплитудных волн.

Эмоциональные состояния голода и жажды вызывались путем лишения крыс пищи или воды. После помещения голодных животных в специальную камеру первое время, минут 15, они находились в движении, затем их двигательная активность уменьшалась, и временами они оставались неподвижными. Животные, испытывавшие жажду, наоборот, почти не двигались в камере, оставаясь на том месте, куда их посадили. У голодных крыс и испытывающих жажду на ЭЭГ отмечалась реакция активации.

Сводка результатов, полученных Ю. В. Буровым, представлена в табл. 26.

ТАБЛИЦА 26

Поведенческие реакции

Препараты	Ориентировочные рефлексы		Оборонительный условный рефлекс			Эмоциональные состояния					
						страх		голод		жажда	
	поведение	ЭЭГ активация	угасание	поведение	ЭЭГ активация	поведение	ЭЭГ активация	поведение	ЭЭГ активация	поведение	ЭЭГ активация
Этаперазин	—	—	↑	↓	—	—	—	↓	—	—	↓
Дозы, мг/кг	0,5—15		0,7—0,8			1—30		1—5		1—5	
Мепробамат	—	—	—	↓*	—	—	—	↓	↓	↓	↓
Дозы, мг/кг	70—110		100—110			50—200		50—100		50—100	
Амизил	↑	↓	—	—	—	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Дозы, мг/кг	0,08—0,5		до 10			10		1—5		5—10	

Условные обозначения: — эффекта нет; ↓ угнетение; ↑ стимуляция; * большие дозы.

В табл. 26 показаны значительные особенности в действии различных транквилизаторов. Так, этаперазин и мепробамат не оказывают влияния на ориентировочные рефлексы и сопровождающие их электрические потенциалы в коре головного мозга, однако первый из них способствует угасанию этих рефлексов. Амизил усиливает ориентировочные рефлексы и подавляет ЭЭГ реакцию активации. Этаперазин и мепробамат в больших дозах угнетают оборонительный условный рефлекс, не оказывая влияния при этом на активацию ЭЭГ, амизил не изменяет проявления указанного рефлекса и ЭЭГ. При эмоциональном состоянии «страха» только амизил ослабляет соответствующие поведенческие реакции и активацию ЭЭГ, этаперазин и мепробамат в этом отношении не эффективны. При голоде этаперазин, мепробамат и амизил ослабляют поведенческие реакции и, за исключением этаперазина, изменения ЭЭГ. При жажде все эти транквилизаторы подавляют изменения в ЭЭГ, но поведенческие реакции ослабляют только мепробамат и амизил, а этаперазин такого эффекта не вызывает.

На основании полученных Ю. В. Буровым данных можно сделать важные выводы. Во-первых, при действии транквилизаторов нет закономерной корреляции между изменениями поведенческих реакций и активацией ЭЭГ. Например, этаперазин на поведение голодных животных оказывает влияние, ■ на поведение животных, испытывающих жажду, — нет, между тем на ЭЭГ голодных животных он не влияет, а изменения ЭЭГ у животных, испытывающих жажду, он ослабляет. Во-вторых, поскольку голодные животные и испытывающие жажду при действии транквилизаторов (мепробамата и бенактизина) едят и пьют очень охотно, надо считать, что соответствующие гипоталамические центры этими веществами не угнетаются, а устранение эмоционального компонента таких состояний, по-видимому, зависит от изменения интеграции эмоциональных переживаний в лимбической системе.

Диссоциацию поведенческих и ЭЭГ реакций в ответ на электрическое раздражение структур лимбического мозга (передних медиальных ядер таламуса, миндалина, гиппокамп, перегородки) при действии антидепрессантов (имипрамин, амитриптилин, хлорацетин, амизил) отмечают Л. Х. Алликметс и Ф. П. Ведяев (1968).

Отсутствие корреляции между поведенческими реакциями и изменением ЭЭГ при стимуляции ретикулярной формации среднего мозга на фоне действия центральных м-холинолитиков (метамизил, глицин, скополамин) и атропина отмечает В. А. Крауз (1968).

В другой работе Ю. В. Буров и В. Н. Жуков (1972) изучали влияние психотропных веществ (аминазин, трифтазин, галоперидол, мепробамат, хлордиазепоксид, амизил, морфин) на агрессивное поведение кошек в естественных условиях, вызываемое приближением к ней собаки. При этом у кошки отмечалось характерное выгибание спины, положение хвоста, piloэрекция, шипение, выпускание когтей, попытка ударить собаку. Аминазин и трифтазин ослабляли эту реакцию: под влиянием галоперидола и морфина кошки еще слабее реагировали на появление собаки; хлордиазепоксид, мепробамат и амизил влияния на эмоциональную реакцию кошек при виде собаки не оказывали.

Таким образом, нейролептики, а также морфин подавляют у кошек эмоциональные реакции, а транквилизаторы существенного влияния на эти реакции не оказывают.

Хотя имеется много работ по изучению механизма действия психотропных средств, эта проблема остается во многих отношениях неясной. Однако совершенно очевидно, что разные психотропные вещества обладают неодинаковым механизмом действия. Даже вещества, имеющие сходство по фармакологическому действию, например аминазин и резерпин, отличаются по механизму действия. Так, они оба оказывают сходное влияние на психомоторную возбудимость, эмоциональную сферу, поведенческие реакции, терморегуляцию. Между тем аминазин оказывает отчетливое депримирующее влияние на ЭЭГ, а резерпин выраженных изменений на ЭЭГ не вызывает; резерпин в значительной степени изменяет обмен моноаминов в мозговой ткани, а аминазин таким свойством не обладает.

По современным представлениям, нервным субстратом эмоциональных реакций является комплекс структур головного мозга, объединенный под названием лимбического мозга (McLean, 1955; Nauta, 1960, 1964; Э. Гельгорн и Дж. Луфборроу, 1966).

Olds (1962) высказал предположение, что положительные эмоции формируются при участии медиального пучка переднего мозга, мамиллярного тела, обонятельного мозга, перегородки, а отрицательные эмоции зависят от состояния перивентрикулярной системы межучного и среднего мозга, к которой относятся дорсомедиальные ядра таламуса, задний гипоталамус, покрывка ствола мозга, двигательные ядра черепномозговых нервов.

На основании исследований Fuxe (1965) и Hillarp с соавторами (1966) можно полагать, что положительные эмоции обеспечиваются адренергическими нейронами соответствующих структур. По мнению Stein (1968), синапсы таламических и гипоталамических центров перивентрикулярной системы, ответственной за отрицательные эмоции, являются холинергическими.

В связи со сказанным значительное распространение получил метод изучения влияния психотропных веществ на различные поведенческие реакции, вызываемые электрической или химической стимуляцией различных структур головного мозга.

Следует учитывать, что изменения поведения при электрической или химической стимуляции мозговых структур может зависеть не только от нарушений функционального состояния этих структур, но и от расстройств деятельности других структур, находящихся в функциональной связи с первыми. Точно так же эффекты фармакологических веществ в таких случаях могут зависеть не от их действия на структуры, подвергаемые раздражению, а от их влияния на другие структуры, функционально связанные с первыми и оказывающие на них модулирующее влияние.

Ю. В. Буров (1967, 1970), исследуя влияние психотропных веществ на проявление реакции ярости, возникающее при электрической стимуляции переднего гипоталамуса и центрального серого вещества у кошек, показал, что аминазин, трифтазин, галоперидол,

имипрамин и мепробамат ослабляют двигательный компонент ярости и вегетативные проявления ее, но урчание, вой и шипение остаются. Амизил при стимуляции переднего гипоталамуса повышает порог электрической стимуляции, вызывающей реакцию ярости, а при стимуляции центральной стимуляции, вызывающей реакцию ярости, а при стимуляции переднего серого вещества не изменяет его. Поскольку амизил блокирует реакцию ярости, вызываемую стимуляцией переднего гипоталамуса, можно было предположить, что этот эффект зависит от его м-холинолитических свойств, а структуры этой части гипоталамуса являются м-холинергическими. Для проверки этого предположения Ю. В. Буров совместно с И. Г. Курочкиным (1970) исследовали влияние м-холинолитиков (амизила и атропина) на реакцию «ярости», возникающую при введении в переднюю долю гипоталамуса ацетилхолина. Исследования проводились на кошках в хронических опытах в условиях свободного поведения. Амизил и атропин при внутрибрюшинном введении предупреждали развитие этой реакции.

Реакция ярости, возникавшая при введении ацетилхолина в центральное серое вещество, не подавлялась атропином и амизилом, но предупреждалась апрофеном, обладающим н-холинолитическими свойствами. Кроме того, реакция ярости могла быть вызвана введением в центральное серое вещество никотина.

Таким образом, можно думать, что функциональные структуры, обеспечивающие формирование реакции ярости, находящиеся в передней области гипоталамуса, являются м-холинергическими, а аналогичные структуры в центральном сером веществе — н-холинергическими.

За последние годы многочисленными исследованиями показано¹, что в условиях эксперимента при непосредственном введении в определенные структуры головного мозга биологически активных веществ и прежде всего возможных медиаторов синаптической передачи нервного возбуждения (ацетилхолин, дофамин, норадреналин, адреналин, серотонин, гистамин) возникают различные изменения поведения. Например, ацетилхолин и ангиотензин при введении в латеральную часть гипоталамуса крыс вызывают у них усиление потребления воды, а введение в ту же часть гипоталамуса норадреналина или гистамина сопровождается усилением поглощения ими пищи (Grossman, 1962; Fisher, Coury, 1962; Miller et al., 1964; Booth, 1968). Установлено также, что одно и то же вещество при введении в разные образования головного мозга может вызывать неодинаковые реакции. Например, ацетилхолин при введении в одни структуры лимбического мозга кошки вызывает у нее сон, а в другие — реакцию ярости (Ю. В. Буров, 1967; Л. Х. Алликметс с соавторами, 1968; Hernandez-Peon et al., 1963).

Ю. В. Буров и И. Г. Курочкин (1969, 1970) исследовали в хронических опытах на кошках влияние многих психотропных веществ (аминазина, трифтазина, галоперидола, мепробамата, хлордиазепоксида, амизила) на реакцию ярости и ЭЭГ в коре головного мозга, гиппокампе, миндалине и ретикулярной формации среднего мозга при введении ацетилхолина

¹ W. Feldberg. A pharmacological approach to the brain from its inner and outer surface. London, 1963.

в переднюю область гипоталамуса и центральное серое вещество. Реакция ярости сопровождалась электроэнцефалографическими изменениями: десинхронизацией в коре и ретикулярной формации среднего мозга, Θ -ритмом в дорсальном гиппокампе и периодами высокоамплитудной активации («веретена») в миндалине.

При введении ацетилхолина в переднюю область гипоталамуса аминазин, трифтазин, галоперидол, мепробамат, хлордиазепоксид не оказывали выраженного влияния на специфический компонент эмоциональной реакции ярости (шипение, урчание), но в большей или меньшей степени подавляли вегетативные и двигательные проявления этой реакции. Аминазин и трифтазин подавляли периодические высокоамплитудные потенциалы («веретена») в миндалине и не влияли на Θ -ритм в гиппокампе. Галоперидол, хлордиазепоксид не оказывали выраженного влияния на биоэлектрическую активность гиппокампа и миндалины. Мепробамат ослаблял Θ -ритм в гиппокампе, но не влиял на «веретена» в миндалине. Амизил и атропин блокировали Θ -ритм в гиппокампе и «веретена» в миндалине.

При введении ацетилхолина в центральное серое вещество аминазин и трифтазин в относительно малых дозах (3 и 0,75 мг/кг) ослабляли поведенческие проявления ярости; галоперидол оказывал менее выраженное влияние на эту реакцию. Как уже было отмечено выше, n -холинолитик апрофен полностью блокировал все проявления реакции ярости. Аминазин и трифтазин блокировали веретенообразную активность в миндалине, а транквилизатор мепробамат блокировал Θ -ритм в гиппокампе.

Приведенные факты находятся в полном соответствии с концепцией о том, что лимбический мозг, в том числе гиппокамп и миндалевидный комплекс, принимают участие в формировании поведенческих реакций. В соответствии с этим можно рассматривать влияние психотропных веществ на эмоциональные реакции. В самом деле, вещества, оказывающие отчетливое влияние на биоэлектрическую активность гиппокампа и миндалины, наиболее эффективны при реакции ярости.

Сопоставляя приведенные данные о влиянии нейротропных и в том числе психотропных веществ на разные проявления нервной деятельности, нетрудно убедиться, что каждый эффект определяется особенностями функциональных систем, которыми он реализуется. И такой принцип изучения механизма действия упомянутых средств следует признать наиболее адекватным.

Одной из интересных форм поведения несомненно является так называемое социальное поведение, т. е. внутривидовое взаимоотношение отдельных особей, так как в поведении человека социальные условия имеют очень большое значение. Поэтому изучение в этом аспекте психотропных веществ совершенно необходимо. Предложено несколько методов исследования поведенческих реакций такого типа в условиях лабораторного эксперимента. Примером может быть так называемая групповая токсичность. В частности, доказано, что чувствительность к фенамину у мышей, находящихся в группе, выше, чем у отдельных животных. Удобной моделью для изучения влияния психотропных веществ на внутривидовые взаимоотношения может служить реакция избегания одной особи при

раздражении другой, описанная Л. А. Преображенской и А. В. Симоновым (1970) для крыс и собак. Эта модель была использована в нашей лаборатории Ю. В. Буровым и Н. П. Сперанской (1971) при изучении нейролептиков (аминазин, галоперидол) и транквилизаторов (мепробамат, амизил).

Опыты проводились на белых крысах с хорошо выраженной реакцией избегания у крыс-«наблюдателей» на болевое раздражение электрическим током крысы-«жертвы». Следует отметить, что эта реакция вырабатывается не у всех животных. Оказалось, что аминазин, галоперидол, мепробамат и амизил в достаточно больших дозах (2, 3, 20 и 1 мг/кг соответственно) подавляют эту реакцию. В меньших дозах эти вещества активности в указанном отношении не проявляют. Если сопоставить дозы аминазина, галоперидола, мепробамата и амизила, при которых они подавляют реакцию избегания, с теми, при которых наступает угнетение других проведенческих реакций, в частности двигательнo-оборонительных, как это сделано в табл. 27, то нетрудно видеть, что транквилизато-

ТАБЛИЦА 27

Эффективность психотропных веществ по влиянию на разные поведенческие реакции

Вещества	Методика	
	реакция избегания при электрическом раздражении другой особи (собственные данные)	оборонительный условный рефлекс (по данным литературы)
Аминазин	2 мг/кг	2,5 мг/кг
Галоперидол	3 »	0,18 »
Мепробамат	20 »	160 »
Амизил	1 »	60 »
(по Ю. В. Бурову и Н. П. Сперанской, 1971)		

ры (мепробамат и амизил) подавляют реакцию избегания в дозах, намного меньших тех, в которых они влияют на двигательнo-оборонительные условные рефлексы. Из нейролептиков аминазин угнетает реакцию избегания в тех же дозах, что и условный двигательнo-оборонительный рефлекс, а у галоперидола первая доза превосходит вторую в 17 раз.

Таким образом, можно считать, что транквилизаторы значительно эффективнее в отношении социального поведения, чем нейролептики.

И. П. Павловым впервые для изучения фармакологических веществ был предложен метод экспериментальных неврозов (М. Н. Ерофеева, 1913; М. К. Петрова, 1926). В настоящее время этот метод получил всеобщее признание. Принцип его состоит в сочетании условного раздражителя с безусловным, в результате чего возникает нарушение в соотношении возбуждательных и тормозных процессов в коре головного мозга и развивается расстройство высшей нервной деятельности. Одним из прос-

тых вариантов получения у животных экспериментальных неврозов является «тест конфликтной ситуации» (Masserman, Yum, 1946). Принцип метода состоит в том, что у подопытного животного вырабатывается пищевой условный рефлекс, после чего животное вместо пищевого подкрепления периодически подвергается болевому раздражению. После определенного числа таких сочетаний у животного развивается невротическое состояние, которое выражается беспокойством, потерей веса, выпадением шерсти и т. д.

Существенным этапом в изучении психофармакологических веществ является исследование их влияния на биоэлектрическую активность головного мозга. Регистрируют обычно спонтанную и вызванную электрическую активность разных структур головного мозга.

Как известно, нервная деятельность сопровождается колебаниями электрических потенциалов. Например, в головном мозге регистрируется постоянная электрическая активность. Колебания электрических потенциалов в коре головного мозга в определенных случаях коррелируют с изменениями поведения (табл. 28).

ТАБЛИЦА 28

Физиологическое состояние I	Электроэнцефалограмма II
Сильное эмоциональное возбуждение: страх, ярость, агрессия Настороженность	Десинхронизация (частые с малой амплитудой колебания) Частичная синхронизация (частые с малой амплитудой колебания) Синхронизация (β -ритм)
Расслабление Дремота	Ослабление β -ритма и медленные волны с низкой амплитудой Веретенообразные и медленные волны
Легкий сон Глубокий сон	Медленные потенциалы с большой амплитудой
Кома	Нерегулярные медленные потенциалы с большой амплитудой

Фармакологические вещества, оказывающие влияние на поведение человека и животных, в некоторых случаях вызывают типичные изменения ЭЭГ. При этом вещества с депримирующим действием, в том числе наркотики, вызывают ее синхронизацию, а стимуляторы, например фенамин, вызывают ее десинхронизацию.

Однако изменение ЭЭГ не всегда коррелирует с изменением поведения. Например, как показал Wikler (1952), атропин вызывает у ненаркотизированных собак изменения ЭЭГ, характерные для сна, хотя животные находятся в состоянии возбуждения. Подобная диссоциация между ЭЭГ и поведением была отмечена Bradley и Elkes (1957) у кошек при действии атропина и физостигмина.

Изучение влияния психофармакологических веществ на биохимические структуры мозговой ткани имеет большое значение для выяснения меха-

низма их действия. Например, можно считать доказанным, что многие нейролептики и антидепрессанты оказывают влияние на адренергические структуры головного мозга (см. главу V).

Выяснение влияния психофармакологических веществ на вегетативные и гормональные реакции (пульс, артериальное давление, температуру, обмен веществ) совершенно обязательно для их всесторонней оценки.

Антагонизм или синергизм психотропных веществ с другими фармакологическими средствами представляет большой интерес для определения типа их действия. Например, установлено, что нейролептики и транквилизаторы потенцируют действие снотворных, наркотиков и наркотических анальгетиков (М. Д. Машковский и др., 1955; Berger, 1954; Dervinis et al., 1958; Decsi, 1961), а стимуляторы ослабляют их эффект (Б. И. Любимов, 1958). Известно, что антидепрессанты усиливают действие фенамина (Carlton, 1961; Stein, Seifter, 1961; Weissmann, 1961; Plotnikoff и Everett, 1965) и ослабляют эффекты резерпина (Gillette et al., 1961; Sulser et al., 1962; Bickel et al., 1963). Антагонизм трициклических антидепрессантов, т. е. препаратов группы имипрамина, с резерпином и резерпиноподобными веществами — тетрабенозином и бензхинамидом не является специфичным, так как противорезерпиновым действием обладают фенамин, кокаин, атропин, амизил и некоторые другие вещества.

По данным И. П. Лапина (1966, 1968), у мышей трициклические антидепрессанты (имипрамин, дезметилимипрамин) и холинолитики (атропин, амизил, метамизил, пентафен) противодействуют гипотермии и птозу, вызываемым резерпином. У крыс холинолитики в отличие от антидепрессантов не ослабляют указанные эффекты резерпина. Таким образом, при оценке и отборе новых препаратов с предполагаемым антидепрессивным действием по тестам антагонизма с резерпином целесообразнее использовать крыс, а не мышей.

Для дифференцирования трициклических антидепрессантов (имипрамин, дезметилимипрамин, амитриптилин, нортриптилин) и нейролептиков (хлорпромазин, промазин, стелазин, мажептил, галоперидол) может быть использован феномен своеобразного усиления двигательного возбуждения у мышей и крыс, вызываемого фенамином (фенаминовая стереотипия) или апоморфином (апоморфиновая стереотипия). Антидепрессанты удлиняют продолжительность этих эффектов, а нейролептики укорачивают их (Е. Л. Щелкунов, 1968б).

По наблюдениям Ю. И. Вихляева и Г. Н. Лакозы (1969), трициклические антидепрессанты стимулирующего типа (дезметилимипрамин, имизин, нортриптилин) ослабляют двигательную депрессию, вызываемую тетрабеназином и бензхинамидом, а амитриптилин — антидепрессант седативного типа таким свойством не обладает. Это обстоятельство может быть использовано для дифференцирования указанных типов трициклических антидепрессантов.

Противорвотное действие нейролептиков настолько типично для них, что Fredman и Ciargman (1956) предложили его в качестве теста для оценки этих средств. Однако в дальнейшем было показано, что между противорвотным и седативным эффектом нейролептиков корреляции не существует (Jaramillo, Guth, 1963; Laville, 1964). Особенно выражены-

ми противорвотными свойствами обладают нейрорептики фенотиазинового ряда: аминазин (Courvoisier et al., 1953; Cook; Toner, 1954; М. Д. Машковский с соавторами, 1955), метеразин (У. Б. Закиров, 1961), этаперазин (Wang, 1958; Че Си-пин, 1961). Нейрорептики подавляют рвоту различного генеза.

При экспериментальном изучении нейрорептиков в этом плане рвоту у подопытных животных (собаки) чаще всего вызывают апоморфином.

Большие возможности для уточнения механизма действия нейротропных веществ дает гистохимический метод. Таким путем могут быть получены дополнительные сведения о локализации действия этих веществ. Например, как было установлено В. А. Маркиным и В. С. Митрофановым (1970), трифтазин снижает активность сукцинатдегидрогеназы во многих образованиях головного мозга, но особенно значительно в структурах лимбического мозга. При этом интересно отметить, что в ретикулярной формации среднего мозга гистохимических изменений не было обнаружено.

Изучение токсичности психотропных средств следует проводить со всей тщательностью, точно учитывая условия эксперимента и подвергая получаемые результаты статистической обработке. Большое значение имеет критерий токсичности. Острая токсичность обычно выражается дозой, при которой гибнет 50% подопытных животных (LD_{50}) в течение 24 часов.

При определении токсичности обязательно принимать в расчет следующие моменты: вид, пол, возраст животных; вес тела; число животных; количество и качество пищи; температуру и освещенность помещения; патологоанатомические данные; дозы и пути введения препарата.

Необходимо проверить, не обладает ли новый препарат канцерогенными свойствами и тератогенным действием (Barnes, Denz, 1954).

Особенно ценная информация может быть получена в экспериментах на животных в отношении побочных эффектов и токсичности изучаемого препарата. При этом абсолютно необходимо проводить исследования не только в острых опытах, но и в условиях хронического эксперимента, так как в клинической практике психотропные средства применяют, как правило, длительное время. В процессе таких опытов необходимо установить возможность развития психической и физической зависимости.

Надо учитывать, что привыкание к препарату по разным видам его действия может развиваться не в одинаковой степени. Например, как было показано Ю. И. Вихляевым с соавторами (1970б), при многократном применении у крыс хлордиазепоксида и диазепама в возрастающих дозах наблюдается отчетливое привыкание к препаратам по тестам нарушения ориентировочных реакций, координации движений и смертельного эффекта, которые отражают побочное действие препарата, а по тестам, дикие «конфликтной ситуации» и антагонизму с коразолом, т. е. по тестам, характеризующим главное (транквилизирующее или антиэвротическое) действие препарата, привыкание не имеет места (рис. 68). Упомянутые авторы высказывают предположение, что неоднозначное развитие толерантности по отдельным видам действия хлордиазепоксида является следствием измененного соотношения продуктов метаболизма препарата:

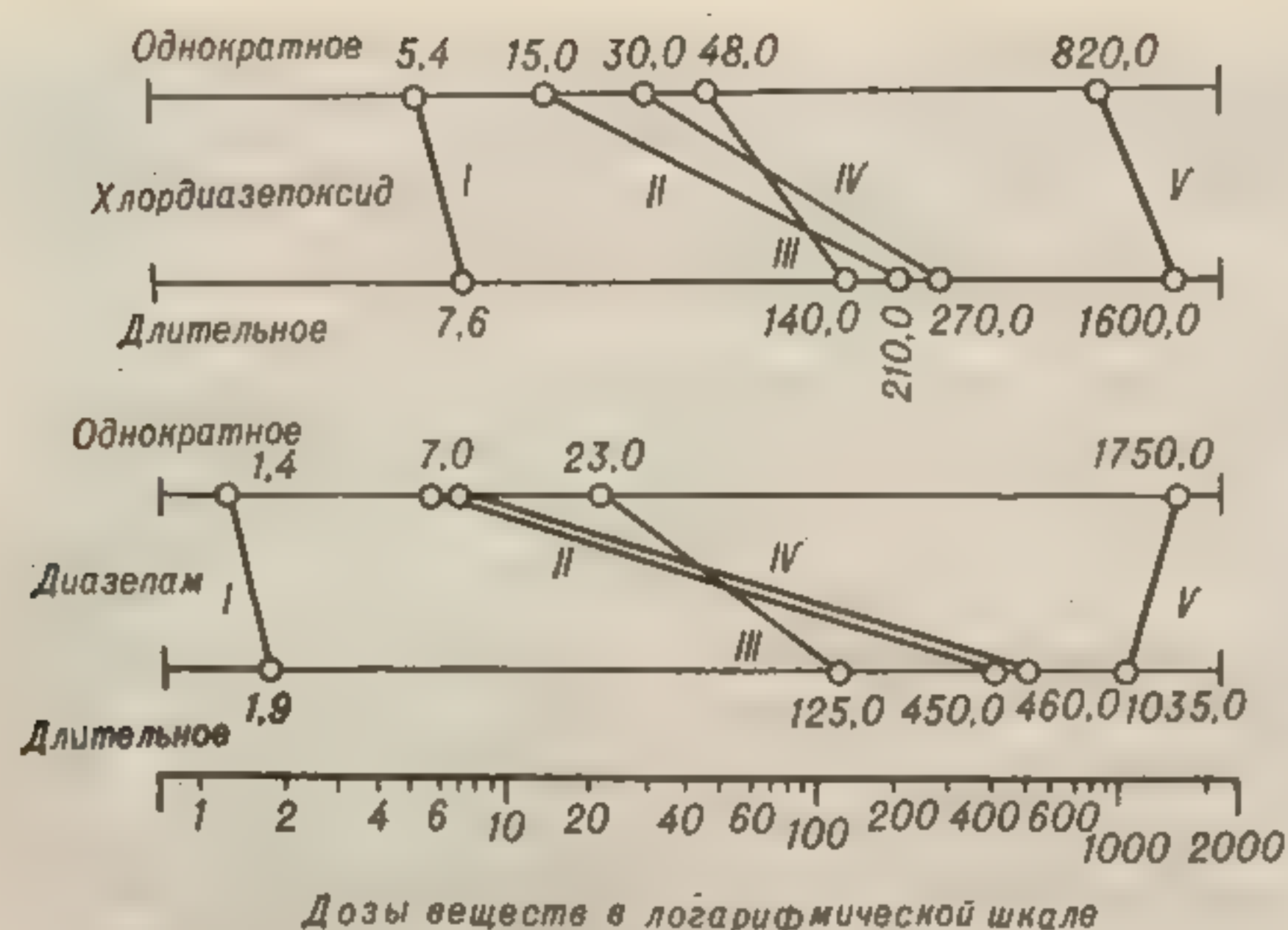


Рис. 68. Сопоставление активности хлордиазепоксида и диазепама при однократном и длительном введении мышам (Ю. И. Вихляев и др., 19706). Кружки и цифры над ними — ЭД₅₀ и ЛД₅₀ (в мг/кг) в логарифмической шкале; I — антикоразоловая активность; II — нарушение ориентировочных реакций; III — противосудорожное действие по устранению максимального электрошока; IV — нарушение координации движений; V — летальное действие.

Отмеченные различия в развитии привыкания к хлордиазепоксиду по разным эффектам свидетельствуют о нескольких механизмах его действия.

Следует иметь в виду, что после длительного применения некоторых психотропных веществ, так же как и многих других фармакологических средств, может возникать абстиненция, или «синдром отмены». При этом у больных появляются беспокойство, ажитация, усиление двигательной возбудимости и даже судорожные припадки типа *grand mal*. И. А. Джагацпаян и Т. А. Клыгуль (1971) показали в экспериментах, что у мышей после прекращения продолжительного (7, 14, 28 дней) введения хлордиазепоксида и диазепама происходит снижение порога чувствительности к коразолу. Поэтому у больных, длительно получавших транквилизаторы в больших дозах, не следует прекращать лечение сразу, а снижать дозы постепенно.

Как правило, психотропные вещества обладают широким спектром фармакологического действия. Например, нейролептические вещества, помимо своеобразного седативного эффекта, сопровождающегося уменьшением спонтанной двигательной активности, ослаблением условнорефлекторных реакций, центральным снижением тонуса скелетной мускулатуры, часто вызывают понижение уровня артериального давления, способствуют снижению температуры тела, облегчают наступление сна, усиливают действие наркотиков, снотворных, анальгетиков и т. д. В связи с этим представляет интерес вопрос о корреляции фармакологических эффектов нейролептических веществ. Этой проблеме посвящены специальные работы. Б. И. Любимов и К. С. Раевский (1962) изучали в сравнительном аспекте 6 соединений фенотиазинового ряда — аминазин, пропразин, ацетазин, мепазин, метеразин и этаперазин по следующим видам центрального действия: седативному, мышечно-расслабляющему, противосудорожному и гипотермическому в опытах на крысах и мышах. Седативный эффект исследовали по методу J. Knoll и В. Knoll (1959), принцип которого состоит в том, что у крыс вырабатывается условный рефлекс на звонок. Для этого животных помещают в стеклянные цилиндры с

«электродным» полом. При звуке звонка крыса должна выпрыгнуть из цилиндра. В качестве безусловного раздражителя используют электрический ток напряжением 110 в. Подавление условного рефлекса при сохранении безусловного принимают за критерий седативного эффекта и учитывают в альтернативной форме с последующим вычислением ЭД₅₀. Центральное мышечно-расслабляющее действие изучалось методом «вращающегося стержня» (rota rod) (Dunham, Mija, 1957). Степень миорелаксации учитывалась по способности мыши удерживаться на медленно вращающемся стержне. Для изучения противосудорожного действия использовался метод максимального электрошока (Swinyard et al., 1963). Большой судорожный припадок с характерной фазой тонической экстензии конечностей вызывался у мышей электрическим током при помощи корнеальных электродов. Критерием противосудорожного эффекта являлось полное выпадение тонического экстензорного компонента. Гипотермический эффект определялся для каждого препарата в двух дозах: в дозе, соответствующей ЭД₅₀ по атарактическому действию, и в дозе ЭД₅₀ по центрально-расслабляющему действию.

Полученные результаты представлены в табл. 29.

ТАБЛИЦА 29

Сравнительная активность нейроплегических веществ фенотиазинового ряда и фенобарбитала по различным видам их центрального действия

Вещество	Виды действия			Гипотермическое действие в дозе, равной ЭД ₅₀	
	атарактическое ЭД ₅₀ , мг/кг	центрально-расслабляющее ЭД ₅₀ , мг/кг	противосудорожное ЭД ₅₀ , мг/кг	по атарактическому эффекту	по центрально-расслабляющему эффекту
Этаперазин	0,55 (0,51÷0,60)	9,0 (8,2÷9,9)	100,0 (91,8÷108,6)	—	+
Метеразин	1,32 (1,05÷1,65)	18,6 (16,0÷21,6)	114,0 (106,6÷122,0)	—	++
Ацетазин	2,05 (1,12÷3,75)	3,9 (3,0÷5,0)	32,5 (28,0÷37,8)	+++	+++
Аминазин	2,2 (1,53÷3,14)	6,4 (5,4÷7,6)	34,0 (30,6÷37,8)	++	+++
Пропазин	20,0 (11,4÷35,0)	40,0 (35,4÷45,2)	32,8 (31,0÷34,8)	+++	+++
Мепазин	37,0 (28,9÷47,3)	82,0 (74,0÷91,0)	35,0 (31,8÷38,5)	++	+++
Люминал	—	98,0 (86,8÷110,6)	36,8 (33,2÷40,8)	—	++

Примечание. — понижение температуры меньше чем на 2°; + на 2—4°; знаки ++ на 4—6°; +++ более чем на 6°.

Как видно из табл. 29, по атарактическому действию наиболее активным является этаперазин, и затем в убывающем порядке следуют метеразин, ацетазин, аминазин, пропазин, мепазин.

По центрально-расслабляющему действию наиболее активным оказался ацетазин, а за ним в порядке убывающей активности идут аминазин, этаперазин, метеразин, пропазин, мепазин, причем последний почти не обладает этим свойством.

По противосудорожному действию ацетазин, пропазин, аминазин и мепазин проявляют почти одинаковую активность, а этаперазин и метеразин уступают им в этом отношении в значительной степени.

По гипотермическому действию наиболее активны пропазин и ацетазин; аминазин и мепазин вызывают понижение температуры тела в меньшей степени, а этаперазин и метеразин почти не понижают температуру тела.

Сопоставляя представленные данные, нетрудно видеть, что различные проявления центрального действия производных фенотиазина развиваются не параллельно. В самом деле, этаперазин и метеразин наиболее активны по седативному эффекту, почти не имеют противосудорожных свойств и гипотермическое действие у них выражено слабо. Наиболее активные вещества по гипотермическому действию — пропазин и ацетазин — имеют неодинаковые седативные и миорелаксантные свойства. Аминазин и мепазин обладают одинаковой противосудорожной активностью, но по седативному и мышечно-расслабляющему действию аминазин значительно превосходит мепазин.

Различия в спектрах действия транквилизаторов были показаны также Ю. И. Вихляевым и Т. А. Клыгуль (1966). Авторы в опытах на крысах изучали влияние ряда транквилизаторов — либриума, мепробамата, обливона С и триоксазина, во-первых, на поведенческие реакции методом условных оборонительных рефлексов и методом «конфликтной ситуации» путем сочетания двух безусловных рефлексов — питьевого и оборонительного¹; во-вторых, на мышечный тонус посредством теста «боковое положение», в-третьих, противосудорожный эффект указанных веществ по антикоразоловому действию. Для сравнения в этом плане авторы использовали нейрелептик аминазин и снотворные: карбромал, этаминал-натрий и фенобарбитал. Полученные ими результаты могут быть представлены графически следующим образом (рис. 69).

Как видно на рис. 69, в отношении условных оборонительных рефлексов и миорелаксанта эффекта транквилизаторы, за исключением триоксазина, проявляют приблизительно одинаковую активность, по методике конфликтной ситуации в их действии имеется заметная разница: наибольшей активностью обладает либриум, который превосходит мепробамат в 5 раз, обливон С — в 3,3 раза. Еще более значительные различия в их действии имеются по антикоразоловому тесту: эффективная доза для либриума составляет 0,6%, для мепробамата — 3,5%, для обливона С — 3,8% от ЛД₅₀. Следует также упомянуть, что триоксазин отличается по спектральной характеристике от других транквилизаторов: он не вызывает выраженных изменений в поведении животных в условиях «конфликтной ситуации» и не обладает антикоразоловой активностью, но ока-

¹ Животное подвергалось электрическому раздражению в тот момент, когда оно делает попытку выпить воду.

Рис. 69.
(Ю. И. Вихляев)

Дозы даны в мг/кг
мал; V —
жок — анти-
ление усл

зывает
более с

При
К. С. Р.
активно
наркоти
быть ра
зинан,
активно
чима. Г
ются ф
зин), г
призна
дупреж

На о
что ней
сятся п
вания
препар
к фена
Таки
лептик
ции не
скому
нельзя
Одна

вия

п

т

м

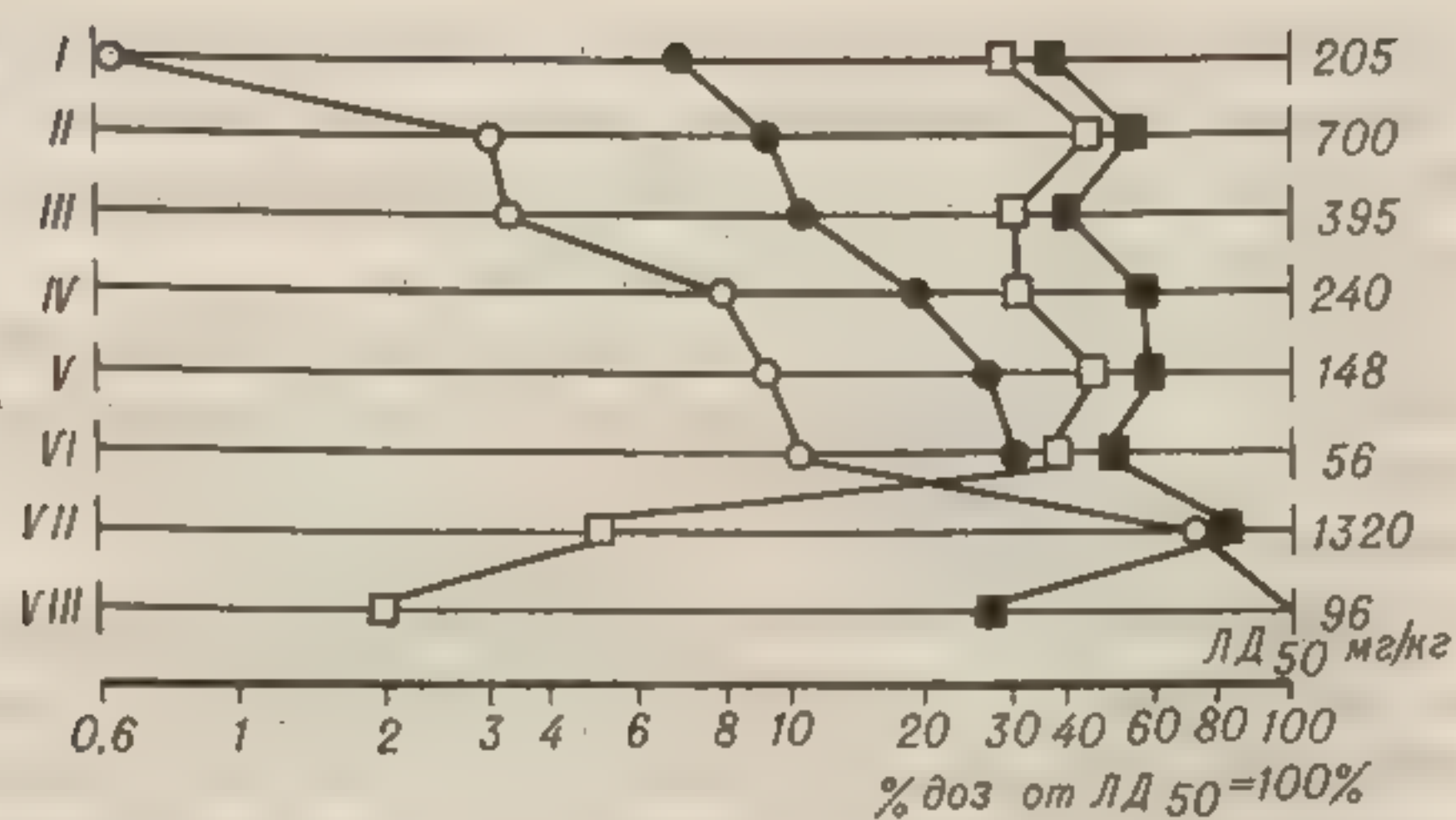


Рис. 69. Спектры фармакологической активности некоторых седативных средств (Ю. И. Вихляев ■ Т. А. Клыгуль, 1966).

Дозы даны в логарифмической шкале. I — либрий; II — мепротан; III — обливон С; IV — карбромал; V — фенобарбитал; VI — этаминал натрия; VII — триоксазин; VIII — аминазин. Белый кружок — антикоразоловый тест, темный — методика конфликтной ситуации. Белый квадрат — подавление условно-оборонительного рефлекса, темный — тест бокового положения.

зывает более сильное влияние на условно-оборонительные рефлексы и более слабое влияние на мышечный тонус.

При изучении спектра действия нейролептиков в сравнительном аспекте К. С. Раевский (1967) показал, что эти вещества обладают неодинаковой активностью по разным видам действия. По способности потенцировать наркотический эффект тиопентала применявшиеся им препараты могут быть расположены в следующем порядке по убывающей активности: нозинан, галоперидол, аминазин, мажептил, трифтазин, причем разница в активности между тремя последними веществами статистически незначима. По тесту фенаминовой гиперактивности наиболее активными являются фторированные производные фенотиазина (флюфеназин и трифтазин), галоперидол, мажептил; значительно менее активны по этому признаку нозинан и аминазин. Интересно отметить, что резерпин не предупреждает фенаминовую гиперактивность.

На основании приведенных данных К. С. Раевский пришел к выводу, что нейролептики можно разделить на две группы. К одной из них относятся препараты, имеющие одинаковую активность по тесту потенцирования действия наркотиков (например, аминазин, нозинан), к другой — препараты, обладающие более выраженным антагонизмом по отношению к фенамину (флюфеназин, трифтазин, галоперидол и мажептил).

Таким образом, между разными видами центрального действия нейролептиков, транквилизаторов и антидепрессантов закономерной корреляции не имеется. Следовательно, по одному какому-либо фармакологическому признаку предполагать о наличии у препарата других свойств нельзя.

Однако в некоторых случаях между отдельными проявлениями действия этих веществ имеется корреляция. Например, Irvin показал, что ряд производных фенотиазина (хлорпромазин, прохлорперазин, тиопропазат, трифлюопромазин, перфеназин, флюфеназин, этаперазин) в одинаковой мере подавляют условные оборонительные рефлексы (реакция избегания)

и двигательную активность (Irvin et al., 1959; Irvin, 1961). Имеются указания на наличие корреляции между подавлением двигательной активности и гипотермическим эффектом при действии некоторых психотропных средств (Bastian, 1961).

По данным Gray с соавторами (1960), вещества, снижающие двигательную активность, оказывают влияние на условные оборонительные рефлексы, подавляют агрессию, уменьшают «групповую» токсичность фенамина и снижают температуру тела.

Нейролептики, транквилизаторы, антидепрессанты, обладая принципиально разными фармакологическими свойствами, имеют и общие черты действия. Например, многие из них вызывают холинолитические, адренолитические, антисеротониновые и антигистаминовые эффекты.

Для дифференцирования этих веществ предложено несколько тестов. В частности, нейролептики проявляют антагонизм по отношению к фенамину, а транквилизаторы усиливают его действие (Ott, Matthies, 1969). Е. А. Щелкунов (1968а, б) предложил для разграничения имипраминовых антидепрессантов (имипрамин, амитриптилин, нортриптилин) и транквилизаторов группы центральных холинолитиков (атропин, окталамин, амизил, метамизил, дифацил, метилдифацил, пентафен, тропацин, бензацин, арпенал, тифен) тест апоморфиновой гипотермии, поскольку первые предупреждают или ослабляют ее, а вторые не оказывают на нее влияния. Кроме того, антидепрессанты в отличие от нейролептиков и холинолитиков повышают токсичность апоморфина.

Нейролептики и транквилизаторы можно дифференцировать по нескольким критериям, в частности, пользуясь параметрами, указанными в табл. 30.

ТАБЛИЦА 30

Сравнительная характеристика нейролептиков и транквилизаторов

Эффекты	Нейролептики	Транквилизаторы
Антипсихотические свойства	Есть	Нет
Доминирующее угнетение условных оборонительных рефлексов	»	»
Доминирующее угнетение пищевых условных рефлексов	Нет	Есть
Влияние на кратковременную память	»	»
Антагонизм с возбуждающими эффектами фенамина	Есть ¹	Нет
Суммация импульсов	Ослабляют	Усиливают ²
Экстрапирамидные расстройства	Вызывают	Нет
Противорвотное действие	Имеют	»
Вегетативные реакции	Ослабляют	» ³

¹ Кроме резерпина.

² В малых дозах.

³ Кроме амизила.

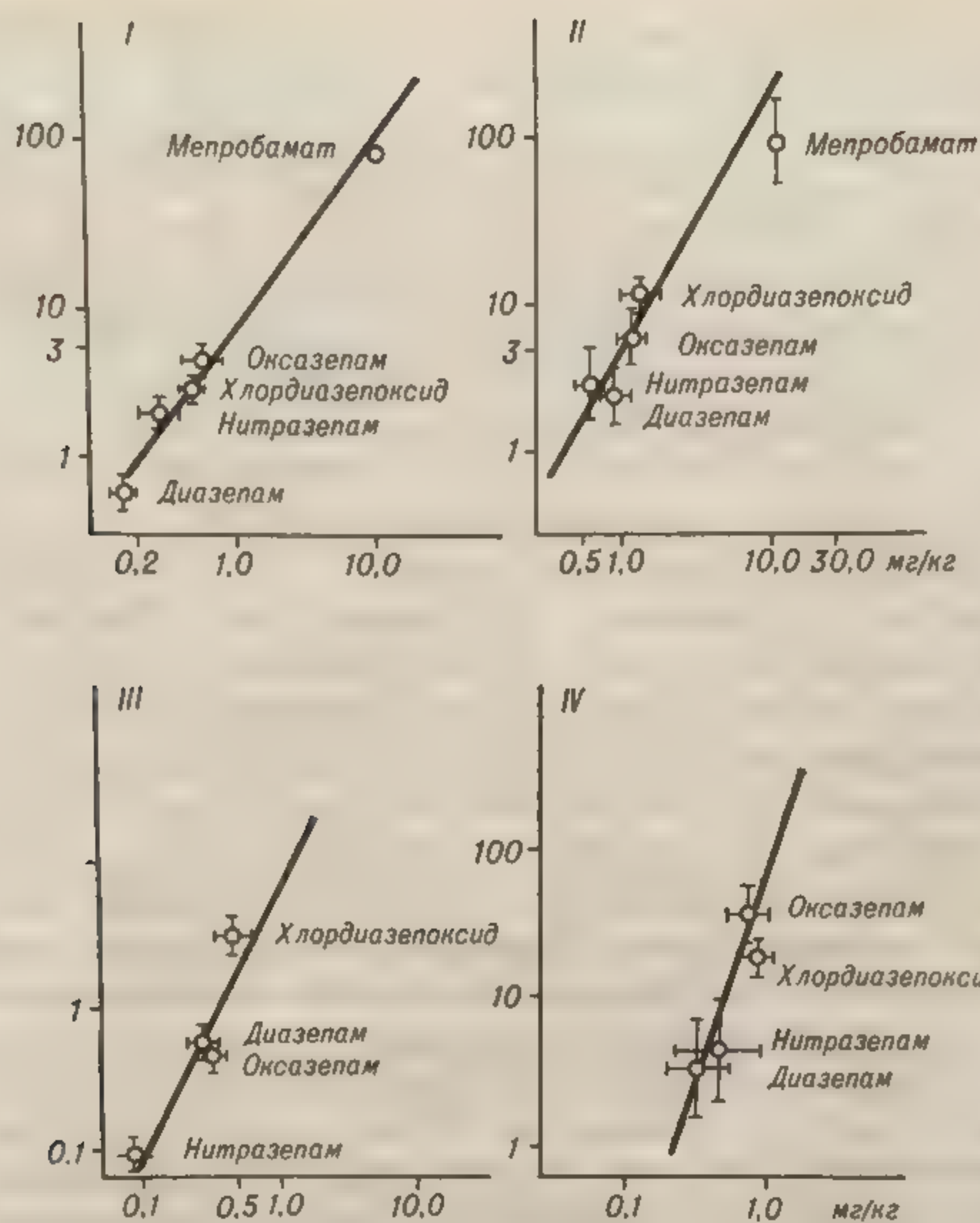


Рис. 70. Корреляция между клиническими и экспериментальными данными для некоторых транквилизаторов (Ю. И. Вихляев и соавторы, 1971).

На оси абсцисс — средние эффективные дозы препаратов (ED_{50}) в клинике по различным видам терапевтического или побочного действия: I — анксиолитического; II — миорелаксантного; III — снотворного; IV — противосудорожного. На оси ординат — ED_{50} , характеризующие эффект препарата по методике «внешнего торможения» (I), вращающегося стержня (II), потенцирования гексеналового сна (III) и максимального электрошока (IV).

Современные методы экспериментального изучения фармакологических веществ достигли такой степени совершенства, что при надлежащей полноте исследований гарантируют безопасность клинических испытаний. Это обстоятельство позволяет проводить клиническую апробацию новых фармакологических препаратов в большом объеме и в быстром темпе.

Между данными, полученными в условиях эксперимента и при наблюдениях в клинике, часто может быть установлена определенная корреляция. Например, как показали Ю. И. Вихляев и соавторы (1971), между результатами экспериментальных и клинических исследований при изучении транквилизаторов (диазепама, нитрозепама, оксазепама, хлордиазепоксида, мепробамата, триоксазина) может быть установлена отчетливая корреляция по основным видам их действия, в частности по седативному, снотворному, миорелаксантному и противосудорожному. По мнению указанных авторов, способность препарата устранять проявления «внешнего торможения» может быть использована в клинике для пред-

сказания его анксиолитического эффекта; нарушение координации движений и ориентировочной активности — для характеристики побочных эффектов; противосудорожное действие по тесту максимального электрошока — для оценки противосудорожного эффекта; потенцирование снотворного действия барбитуратов — для предсказания снотворного эффекта (рис. 70). Вместе с тем не приходится сомневаться в том, что интерполяция данных, полученных в экспериментах на животных, применительно к человеку не всегда возможна.

Совершенно очевидно, что окончательная оценка психотропных средств, так же как и всех других, возможна только в условиях клиники. Методология клинических испытаний фармакологических препаратов разработана достаточно хорошо. Главные принципы этих испытаний сводятся к следующему. Во-первых, они должны проводиться на больших контингентах специально отобранных больных, по широкой программе, с учетом индивидуальных особенностей больных. Во-вторых, обязательно для сравнения пользоваться плацебо, в том числе, если необходимо, так называемым активным плацебо, т. е. содержащим вещества, имитирующие субъективные ощущения, имеющие место при применении испытуемого препарата. Например, используют атропин для вызывания сухости во рту, которая бывает при применении фенотиазинов (Wolf, 1959). В-третьих, желательно использовать «слепой» и двойной «слепой» метод.

Применяя психофармакологические средства в клинической практике, не следует забывать, что при неправильном назначении, особенно в больших дозах и длительное время, или при бесконтрольном использовании они могут вызывать психическую и физическую зависимость и разнообразные побочные эффекты. В частности, фенамин, ингибиторы МАО, трициклические антидепрессанты способны вызывать гипоманические состояния, параноидные реакции, провоцировать латентные психозы. Резерпин иногда вызывает депрессию, фенотиазины — экстрапирамидные расстройства, в том числе паркинсонизм. Некоторые психотропные препараты вызывают вегетативные расстройства, например сухость во рту, диспепсические расстройства, нарушение сердечной деятельности, изменения в кровяной ткани (лейкопению, агранулоцитоз), желтуху.

ЛИТЕРАТУРА

- Абсава Г. И., Высоцкая Н. Б. Влияние психостимуляторов на двигательную активность крыс, а также на внутри- и внеклеточное содержание ионов калия и натрия в разных отделах головного мозга. *Фармакол. и токсикол.*, 1970, 33, 134.
- Авруцкий Г. Я. Современные психотропные средства и их применение в лечении шизофрении. М., 1964.
- Авруцкий Г. Я., Гурович И. Я. Трифтазин. М., 1970.
- Алликметс Л. Х. Функциональное значение и фармакология лимбической системы. *Ж. невропатол. и психиатр.*, 1964а, 64, 1241.
- Алликметс Л. Х. Влияние психотропных средств на агрессивность у крыс с разрушениями в области септума и миндалины. *Ученые записки Тартуск. ун-та*, 1964б, в. 163, с. 123.
- Алликметс Л. Х. Поведенческие реакции, вызванные электрической стимуляцией миндалевидного комплекса переднего мозга у кошек. *Ж. высш. нервн. деят.*, 1966, 6, 1082.

- Алликметс Л. Х., Ведяев Ф. П. Влияние нейролептиков на поведенческие и электрографические реакции, вызванные раздражением лимбических структур мозга Ж. высш. нервн. деят., 1967, 17, 659.
- Алликметс Л. Х., Ведяев Ф. П. Нейрофизиологический анализ действия антидепрессантов на реакцию лимбического происхождения. Физиол. ж. СССР, 1968, 54, 145.
- Алликметс Л. Х., Вахинг В. А., Лапин И. П. Эффекты непосредственного введения медиаторов и препаратов, влияющих на их обмен, ■ миндалину, перегородку и гипоталамус кошки. Ж. высш. нервн. деят., 1968, 18, 1044.
- Анохин П. К. Значение ретикулярной формации для различных форм высшей нервной деятельности. Физиол. ж. СССР, 1957, 43, 1072.
- Арбузов С. Я. К фармакологии фенатина. Фармакол. и токсикол., 1952, 15, 6, 46.
- Барков Н. К. О фармакологических свойствах производных карболина. Дисс. докт. М., 1969.
- Барков Н. К. О фармакологических свойствах карбидина. Фармакол. и токсикол., 1971, 33, 647.
- Барков Н. К., Гурович И. Я. Экспериментально-клиническое исследование влияния трифтазина и аминазина на агрессивность и возбуждение. В кн.: Современные психотропные средства. В. 2. М., 1967, с. 9.
- Беритов И. С. Структура и функции коры большого мозга. М., 1969.
- Бородкин Ю. С. Электроэнцефалографический анализ влияния некоторых нейротропных средств на системы внутрицентральной регуляции и отношения между ними. Автореф. дисс. докт. Л., 1967.
- Брейди Дж. Палеокортекс ■ мотивация поведения. В кн.: Механизмы целого мозга. М., 1963, с. 138.
- Буров Ю. В. Изменение электроэнцефалограммы при ориентировочном и условно-оборонительном рефлексам под влиянием транквилизаторов. Фармакол. и токсикол., 1965, 28, 389.
- Буров Ю. В. Влияние транквилизаторов на эмоциональное состояние «страха» и сопутствующие изменения на ЭЭГ у крыс. Ж. невропатол. ■ психиатр., 1966, 46, 129.
- Буров Ю. В. Влияние психотропных веществ на эмоциональные реакции, вызванные электрическим раздражением гипоталамуса ■ центрального серого вещества у кошек. В кн.: Современные психотропные средства. В. 2. М., 1967, с. 87.
- Буров Ю. В. Проявление реакций угрозы ■ бегства, вызванных электрическим раздражением переднего гипоталамуса кошек, на фоне действия психотропных веществ. Бюлл. эксп. биол., 1970, 5, 66.
- Буров Ю. В., Жуков В. Н. Влияние психотропных веществ на агрессивное поведение кошек. Фармакол. и токсикол., 1972, 34.
- Буров Ю. В., Курочкин И. Г. Реакция угрозы при локальном электрическом и фармакологическом воздействии на передний гипоталамус кошки. В кн.: Фармакология центральных холинолитиков и других нейротропных средств. Л., 1969, 117.
- Буров Ю. В., Курочкин И. Г. Влияние холинолитических веществ на реакцию угрозы кошки. Ж. высш. нервн. деят., 1970, 20, 4, 7, 66.
- Буров Ю. В., Курочкин И. Г. Влияние психотропных веществ на эмоциональное поведение кошки, вызванное введением ацетилхолина в центральное серое вещество. Бюлл. эксп. биол. мед., 1971, 12, 48.
- Буров Ю. В., Сперанская Н. П. Влияние нейротропных веществ на реакцию избегания одной особи при болевом раздражении другой. Ж. высш. нервн. деят., 1971, 21, 618.
- Вальдман А. В., Козловская М. М. Функционально-морфологическое изучение действия психотропных средств на регуляцию эмоционального поведения. В кн.: Нейрофармакология процессов центрального регулирования. Л., 1969, 71.
- Вихляев Ю. И., Клыгуль Т. А. Экспериментальная характеристика спектров фармакологической активности малых транквилизаторов. Ж. невропатол. ■ психиатр., 1966, 66, 1, 123.
- Вихляев Ю. И., Клыгуль Т. А. Фармакология малых транквилизаторов (производных пропандиола и бензодиазепа). В кн.: Итоги науки. М., 1968а.
- Вихляев Ю. И., Клыгуль Т. А. О некоторых антагонистах мепробамата в отношении его атарактического и миорелаксанта действия. Фармакол. и токсикол., 1968б, 31, 660.

- Вихляев Ю. И., Лакоза Г. Н. Сравнительная оценка некоторых антидепрессантов по их влиянию на эффекты бензхлорида и тетрабеназина. Фармакол. и токсикол., 1969, 32, 522.
- Вихляев Ю. И., Авруцкий Г. Я., Журавлев С. В., Гриценко А. Н., Громова В. В., Гурович И. Я., Клыгуль Т. А., Лакоза Г. Н., Магалия А. Ю., Нарышкина Ю. М., Ульянова О. В., Романов Н. Т. Фторацизин—новый психотропный препарат с антидепрессивным и корректорным действием. В кн.: Актуальные проблемы психофармакологии. Кемерово, 1970а, 271.
- Вихляев Ю. И., Джагацпаян И. А., Клыгуль Т. А. Экспериментальная характеристика особенностей развития толерантности к диазепаму и хлордиазепоксиду. Ж. невропатол. и психиатр., 1970б, 70, 1867.
- Вихляев Ю. И., Клыгуль Т. А. Об активирующем компоненте в действии транквилизаторов бенздиазепинового ряда. Фармакол. и токсикол., 1971, 34, 268.
- Вихляев Ю. И., Клыгуль Т. А., Прокудин В. Н., Андронати С. А. Сопоставление особенностей действия транквилизаторов в эксперименте и в клинике. Фармакол. и токсикол., 1971, 34, 30.
- Гельгорн Э., Луфборроу Дж. Эмоции и эмоциональные расстройства. М., 1966.
- Гура С. Я., Раевский К. С. Влияние α - и β -адреноблокирующих веществ на некоторые центральные эффекты фенамина. Фармакол. и токсикол., 1970, 33, 267.
- Гусельников В. И., Супин А. Я. Ритмическая активность головного мозга. М., 1968.
- Дарбинян Т. М. Нейролептанальгезия. М., 1969.
- Денисенко П. П. Центральные холинолитики. Л., 1965.
- Дерябин В. С. Влияние бульбокапнина на оборонительные (кислотные и двигательные) условные рефлексы. Физиол. ж. СССР, 1940, 29, 401.
- Джагацпаян И. А., Клыгуль Т. А. Экспериментальная характеристика некоторых проявлений «синдрома отмены» после прекращения длительного введения диазепама и хлордиазепоксида. Фармакол. и токсикол., 1971, 34, 527.
- Дзидзишвили Н. Н., Квириелия Л. Р. Современные проблемы деятельности и строения центральной нервной системы. Труды Ин-та физиол. АН Грузинск. ССР, 1965, 14, 107.
- Ерофеева М. Н. К физиологии разрушительных условных рефлексов. Труды Об-ва русских врачей, 1913, с. 80.
- Завадский И. В. Опыт приложения метода условных рефлексов к фармакологии. К вопросу о влиянии некоторых лекарственных веществ (алкоголя, морфина, кокаина и кофеина) на функцию отделов центральной нервной системы. Труды Об-ва русских врачей, 1908, 75, 269.
- Закиров У. Б. Влияние метеразина на условнорефлекторную деятельность. Фармакол. и токсикол., 1961, 24, 271.
- Закусов В. В. (ред.). Новые данные по фармакологии и клинике производных фенотиазинового ряда. М., 1958.
- Закусов В. В. Новые психофармакологические средства. Фармакол. и токсикол., 1964, 27, 107.
- Иванова З. Н. Влияние наркотиков, анальгетиков и аминазина на рефлекторные реакции, возникающие с сосудов малого круга кровообращения. Бюлл. exper. биол., 1960, 8, 100.
- Каверина Н. В., Миловидова Е. С. Влияние алкалоидов *Rauwolfia serpentina* на вегетативные рефлексы. Фармакол. и токсикол., 1956, 3, 36.
- Клыгуль Т. А. Влияние мепробамата на начальные этапы образования временных связей. Фармакол. и токсикол., 1967, 30, 7.
- Клыгуль Т. А. Влияние мепробамата и либрия на процесс формирования и угасания следовой реакции. Фармакол. и токсикол., 1968, 31, 259.
- Козловская М. М., Вальдман А. В. Изучение действия нейротропных средств на поведенческие реакции диэнцефалического уровня. В кн.: Актуальные проблемы фармакологии ретикулярной формации и синаптической передачи. Л., 1963, с. 116.
- Козловская М. М., Вальдман А. В. Изучение действия психотропных средств на септо-гипоталамическую регуляцию эмоционального поведения. В кн.: Нейрофармакология процессов центрального регулирования. Л., 1969, с. 126.
- Крауз В. А. Влияние М- и Н-центральных холинолитиков на соотношение между поведенческими и электроэнцефалографическими реакциями восходящей активирующей системы ствола мозга. Фармакол. и токсикол., 1968, 31, 391.

- Круглов Н. А., Харкевич Д. А. Влияние аминазина и мепазина на проведение возбуждения ■ некоторых звеньях рефлекторной дуги. В кн.: Новые данные по фармакологии и клинике производных фенотиазинового ряда. М., 1958.
- Курочкин И. Г., Буров Ю. В. Влияние психотропных веществ на поведение кошек, вызванное введением ацетилхолина ■ гипоталамус. Фармакол. и токсикол., 1971, 34, 21.
- Ладинская М. Ю. Влияние некоторых производных фенотиазинового ряда на рефлексы с сердца. Бюлл. exper. биол. и мед., 1957, 12, 77.
- Лапин И. П., Хаунина Р. А., Щелкунов Е. Л. Влияние тофранила на эффекты адреналина, норадреналина и фенамина. Ж. невропатол. и психиатр., 1962, 62, 183.
- Лапин И. П. Влияние тофранила на эффекты гексенала, хлоралгидрата и морфина у мышей. Фармакол. и токсикол., 1963, 26, 564.
- Лапин И. П. Интоксикация фенамином мышей и крыс разного возраста в условиях стратификации и изоляции. Труды Ленинградск. педиатрического ин-та, 1965, 32, 67.
- Лапин И. П. Антидепрессанты группы имидамина. В кн.: Антидепрессанты и лечение депрессивных состояний. Л., 1966, с. 31.
- Лапин И. П. Преимущество крыс перед мышами и птоза перед гипотермией при экспериментальной оценке противорезерпинового действия трициклических антидепрессантов. В кн.: Экспериментальные исследования антидепрессантов. Л., 1968, с. 11.
- Лапин И. П. Фармакологическое исследование антидепрессантов группы имидамина. Автореф. дисс. докт. Л., 1970.
- Левтова Ф. А. Влияние аминазина на поведенческие и interoцептивные реакции, изменяемые раздражителями различного биологического значения. Ж. невропатол. и психиатр., 1963, 63, 572.
- Ленкевич М. М. Влияние фенадона на сосудистые условные рефлексы человека. Фармакол. и токсикол., 1953, 16, 4, 4.
- Любимов Б. И. О некоторых антагонистах аминазина. Дисс. канд. М., 1958.
- Любимов Б. И. Использование элементарных оборонительных условных рефлексов для сравнительной оценки психофармакологических средств. Фармакол. и токсикол., 1965, 4, 339.
- Любимов Б. И., Раевский К. С. О соотношении между атарактическим и другими видами центрального действия некоторых фенотиазиновых производных. Фармакол. и токсикол., 1962, 25, 24.
- Маркин В. А., Митрофанов В. С. Влияние трифтазина на активность сукцинатдегидрогеназы в структурах головного мозга. Фармакол. и токсикол., 1970, 33, 527.
- Машковский М. Д. Психофармакологические средства стимулирующего типа. Вестн. АМН СССР, 1961, 10, 68.
- Машковский М. Д., Либерман С. С., Полежаева А. И., 1955. См. литературу к главе III. Машковский М. Д., Полежаева А. И. Фармакологические свойства нового антидепрессивного препарата азафена. Фармакол. и токсикол., 1969, 32, 656.
- Машковский М. Д., Полежаева А. И., Авруцкий Г. Я., Вертоградова О. П., Смуглевич А. Б. Фармакологические свойства и лечебная эффективность нового антидепрессивного препарата азафена. Ж. невропатол. и психиатр., 1969, 8, 1234.
- Меркулов Л. Г. Центральный или периферический механизм бульбокапниновой каталепсии? Труды Ин-та эволюционной физиологии и патологии высшей нервной деятельности, 1947, 1, 365.
- Мильштейн Г. И., Спивак Л. И. Психотомиметики. Изд-во «Медицина». М., 1971.
- Муравьева Н. П. Действие аминазина на нервные процессы высших отделов мозга. Ж. невропатол. и психиатр., 1960, 60, 194.
- Нарикашвили С. П. Кортикальная регуляция деятельности подкорковых образований головного мозга. Тбилиси, 1968.
- Наута У. Некоторые связи лимбической системы. В кн.: Механизмы целого мозга. М., 1963, 182.
- Петрова М. К. Патологическое отношение раздражительного и тормозного процессов при трудной встрече этих процессов. Труды физиологической лаборатории И. П. Павлова, 1926, 1, 2—3, 119.
- Пидевич И. Н. Влияние анальгетических и нейроплегических средств на коронарный хеморефлекс. Бюлл. exper. биол., 1961, 1, 55.

- Преображенская Л. А., Симонов П. В. Условные реакции избегания при болевом раздражении другой особи. Ж. высш. нервн. деят., 1970, 20, 379.
- Раевский К. С. О значении некоторых экспериментальных тестов для оценки «спектра» действия «больших транквилизаторов» (нейролептических средств). В кн.: Современные психотропные средства. М., 1967, с. 89.
- Раевский К. С., Гура С. Я. Влияние адреноблокирующих веществ на токсичность фенамина у сгруппированных и изолированных мышей. Бюлл. exper. биол., 1970, 5, 62.
- Старобинец М. Х. Влияние фенадона на условнорефлекторную деятельность мышей. Фармакол. и токсикол., 1952, 15, 6, 27.
- Сюй-Бин. Влияние промедола на процессы возбуждения и торможения коры больших полушарий головного мозга. Фармакол. и токсикол., 1956, 19, 4, 3.
- Щелкунов Е. Л. Выявление в эксперименте фармакологических эффектов хлорацизина, существенных для предсказания его антидепрессивного действия. В кн.: Антидепрессанты и лечение депрессивных состояний. Л., 1966, с. 51.
- Щелкунов Е. Л. Фармакологические эффекты апоморфина на мышах как тесты для дифференцирования антидепрессантов, холинолитиков и нейролептиков. Фармакол. и токсикол., 1968а, 31, 559.
- Щелкунов Е. Л. Разграничение антидепрессантов и нейролептиков с помощью тестов фенаминовой и апоморфиновой стереотипии. В кн.: Экспериментальные исследования антидепрессантов. Л., 1968б, с. 24.
- Хаунина Р. А. Антидепрессанты — ингибиторы моноаминоксидазы. В кн.: Антидепрессанты и лечение депрессивных состояний. Л., 1966, с. 11.
- Че Си-пин. Сравнительная активность этаперазина и аминазина. Дисс. канд. М., 1961.
- Abdulian D. H., Martin W. R., Unna K. R. Effects of central nervous system depressants on inhibition and facilitation of the patellar reflex. Arch. int. Pharmacodyn., 1960, 128, 169.
- Allikmets L. H., Vahing V. A., Lapin I. P. Dissimilar influences of imipramine, benactazine and promazine on affects of microinjections of noradrenaline, acetylcholine and serotonin into the amygdala in the cat. Psychopharmacologia (Berl.), 1969, 15, 392.
- Allikmets L. H., Lapin I. P. Influence of lesion of the amygdaloid complex on behaviour and on effects of antidepressants in rats. Int. J. Neuropharmacol., 1967, 6, 99.
- Andersen P. Interhippocampal impulses. Acta physiol. scand., 1960, 48, 178.
- Arrigo A., Jann G., Tonali P. Some aspects of the action of valium and of librium on the electrical activity of the rabbit brain. Arch. int. Pharmacodyn., 1965, 154, 364.
- Askew B. M. Hyperexia as a contributory factor in the toxicity of amphetamine to aggregated mice. Brit. J. Pharmacol., 1962, 19, 254.
- Bair H. W., Szekely E. G., Wyeis H. T., Spiegel E. A. The effect of meprobamate on the basal ganglia. Ann. N. Y. Acad. Sci., 1957, 67, 873.
- Banziger R. F. Animal techniques for evaluating narcotic and nonnarcotic analgesics. In: Animal and clinical pharmacologic techniques in drug evaluation. Chicago, 1964, p. 392.
- Banziger R. F. Anticonvulsant properties of chlordiazepoxide, diazepam and certain other 1,4-benzodiazepines. Arch. int. Pharmacodyn., 1965, 154, 131.
- Barnes T. C. Effects of tranquillizer and antiepileptic drugs on EEG-flicker response and on convulsive behavior. Fed. Proc., 1958, 17, 347.
- Barnes J. M., Denz F. A. Experimental methods used in determining chronic Toxicity. Pharmacol. Rev., 1954, 6, 191.
- Bastian J. W. Classification of CNS drugs by a mouse screening battery. Arch. int. Pharmacodyn., 1961, 133, 3.
- Bastian J. W., Ridlon S. Effects of drugs on spinal asphyxial convulsions in mice. Fed. Proc., 1958, 17, 347.
- Beauvallet M. L'amphetamine et les monoamines du systeme nerveux central. In: Actualites Pharmacologiques. Paris, 1968, 21, 15.
- Beecher H. K. The measurement of pain. Pharmacol. Rev., 1957, 9, 59.
- Bein H. J. Pharmacology of reserpine, a new alkaloid from Rauwolfia serpentina. Experimentia, 1953, 9, 107.
- Bein H. J. The pharmacology of rauwolfia. Pharmacol. Rev., 1956, 8, 435.

- Berger F. M. The central depressant properties of o-toloxypipylcarbamates. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1952, 104, 468.
- Berger F. M. The pharmacological properties of 2-methyl-2-n-propyl-1,3-propanediol dicarbamate (Miltown), a new interneuronal blocking agent. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1954, 112, 413.
- Berger F. M., Bradley W. The pharmacological properties of α,β -dihydroxy-(2-methylphenoxy)-propane (Myanesin). *Brit. J. Pharmacol.*, 1946, 1, 265.
- Berger F. M., Hendley C. D., Ludwig B. J. Central depressant and anticonvulsant activity of compounds isomeric with 2-methyl-2-n-propyl-1,3-propanediol dicarbamate (Miltown). *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1956, 116, 337.
- Berger F. M., Ludwig B. J. Meproamate and related compounds. In: *Psychopharmacological agents*. New York — London, 1964, v. 1, 103.
- Bickel M. H., Sulser F., Brodie D. D. Conversion of tranquillizers to antidepressants by removal of one N-methylgroup. *Life Sci.*, 1963, 4, 247.
- Boissier J. D. Actions pharmacologiques du lithium. Sa place parmi les metaux alcalins. In: *Actualites Pharmacologiques*. Paris, 1958, v. 11, p. 5.
- Boissier J. R. L apport de la pharmacologie experimentale a l'etude de neuroleptiques et des tranquillizants. In: *Actualites Pharmacologiques*. Paris, 1959, v. 12, p. 1.
- Boissier J. R., Tardy J., Diverres J. C. Une nouvelle methode simple pour explorer l'action "traquillizante": le test de la cheminee. *Med. Exp. (Basel)*, 1960, 3, 81.
- Booth D. Mechanisme of action of norepinephrine in eliciting an eating response on incision into the rat hypothalamus. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1968, 160, 336.
- Bradley P. B. Phenothiazine derivatives. *Physiological pharmacology*. New York, London, 1963, v. 1, 417.
- Bradley P. B., Elkes J. The effects of some drugs on the electrical activity of the brain. *Brain*, 1957, 80, 77.
- Bradley P. B., Key B. J. The effect of drugs on arousal responses produced by electrical stimulation of the reticular formation of the brain. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1958a, 9, 191.
- Bradley P. B., Key B. J. The effect of drugs on arousal responses produced by electrical stimulation of the brain. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1958b, 10, 97.
- Bradley P. B., Nikolova M. P. The effects of tranquillizing and anti-convulsant drugs on arousal responses. *Electroenceph. clin. Neurophysiology*, 1966, 21, 308.
- Brady J. V., Nauta W. J. H. Subcortical mechanisms in emotional behavior. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1953, 46, 399.
- Brodie B. B., Olin J. S., Kuntzman R. G., Shore P. A. Possible interrelationship between release of brain norepinephrine and serotonin by reserpine. *Science*, 1957, 125, 1293.
- Brücke von F. Th., Hornykiewicz O. *Pharmacologie der Psychopharmaka*. Berlin, 1966.
- Burn J. H., Hobbs R. A test for tranquillizing drugs. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1958, 113, 290.
- Carlsson A., Rosengren E., Bertler A., Nilsson J. Effect of reserpine on the metabolism of catecholamines. In: *Psychotropic Drugs*. London, 1957, p. 363.
- Carlton P. L. Potentiation of the behavioral effects of amphetamine by imipramine. *Psychopharmacologia*, 1961, 2, 364.
- Chance M. R. A. Aggregation as a factor influencing the toxicity of sympathomimetic amines in mice. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1946, 87, 214.
- Cheymol J., Gay J., Duteil J. Des differents tests proposes pour l'etude d'un analgesique. *Therapie*, 1959, 14, 210.
- Chusid J. G., Kopeloff L. M., Kopeloff N. Reserpine (Serpasil), Effect on epileptic monkeys. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1955, 88, 276.
- Clark W. G., del Giudice J. *Principles of Psychopharmacology*. Acad. Press, 1970.
- Cole H. F., Wolf H. H. The effects of some psychotropic drugs on conditioned avoidance and aggressive behaviors. *Psychopharmacologia*, 1966, 8, 389.
- Collier H. O. J. Analgesics. In: *Evaluation of drug activities: Pharmacometrics*. New York — London, 1964, p. 183.
- Cook L., Kellehr R. T. Drug effects on the behavior of animals. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1962, 96, 1, 315.
- Cook L., Kellehr R. T. Effects of drugs on behavior. *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1963, 203.
- Cook L., Toner J. J. The antiemetic action of chlorpromazine SKF No 2601-D. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1954, 110, 12.

- Cook L., Weidley E. Behavioral effects of some psychopharmacological agents. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, 66, 3, 740.
- Coppen A. The biochemistry of affective disorders. *Brit. J. Psychiat.*, 1967, 113, 1237.
- Corrodi H., Fuxe K., Hokfelt T., Schou M. The effect of lithium on cerebral monoamine neurons. *Psychopharmacologia* (Berlin), 1967, 11, 345.
- Courvoisier S., Fournel J., Ducrot R., Kolsky M., Koetschet P. Properties pharmacodynamiques du chlorhydrate de chloro-3-(diméthyl-amino-3-propyl)-10-phénothiazine- (4560 R. P.). *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1953, 93, 305.
- Crismon Cathrine. Chlorpromazine and imipramine: parallel studies in animals. *Bull. Psychopharmacol.* (Washington), 1967, 4, 2.
- Dagirmanjian R., Boyd E. S. Some pharmacological effects of two tetrahydrocannabinols. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1962, 135, 25.
- Dasgupta S. R., Mukherjee K. H., Werner G. The activity of some central depressant drugs in acute decorticate and diencephalic preparations. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1954, 97, 149.
- Decsi L. Further studies on the metabolic background of tranquillizing drug action. *Psychopharmacologia*, 1961, 2, 224.
- Delay J., Deniker P. *Methodes chimiotherapiques en psychiatrie*. Paris, 1961.
- Dell P. Correlations entre le systeme vegetatif et le systeme de la nie de relation mesencephale, diencephale et cortex cerebral. *J. Physiol.* (Paris), 1952, 44, 471.
- Dell P., Bonvallet M., Hugelin A. Tonus sympathique, adrenaline et controle reticulaire de la motricite spinale. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1954, 6, 599.
- Delphaut J. La pharmacologie des groupes. In: *Actualites Pharmacologiques*. Paris, 1963, 16, 35.
- Delphaut J., Lanza M. Action de quelques medicaments ataraxiques sur l'agitation provoquee chez la Souris blanche par l'amphetamine et la cocaine. *J. Physiol.*, 1958, 50, 250.
- Dervinis A., Glassman J. M., Seifter J. The effects of meprobamate on barbiturate responses in mice. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1958, 122, 17A.
- De Vanzo J. P., Daugherty M., Ruckart R., Kang L. Pharmacological and biochemical studies in isolation-induced fighting mice. *Psychopharmacologica*, 1966, 9, 210.
- Dews P. B., Morse W. H. Behavior pharmacology. *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1961, 1, 145.
- Divry P., Bobon J., Collard J., Demaret A. Etude psychopharmacologique d'une cinquieme butyrophenone le „methylperidide" neuroleptique derive pyrrolidinamide et methyle du haloperidol. *Acta Neurol. Psychiatr. Belg.*, 1960, 60, 1073.
- Domino E. The correlation between animal testing procedures and clinical effectiveness of centrally acting muscle relaxants of the mephenesin type. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1956, 64, 705.
- Dunham N. W., Mija T. S. A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice. *J. Am. Pharm. Assoc. (Sc. ed.)*, 1957, 46, 208.
- Eddy N. B., Leimbach D. Synthetic analgesics. LL. Dithienylbutenylamines. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1953, 107, 385.
- Emele J. F., Shanaman J., Warren M. R. The analgesic activity of phenelzine and other compounds. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1961, 134, 206.
- Ernst A. M., van Andel H., Charbony A. Beruht die experimentelle katatonie durch Triptamin auf einer Verdaugung des 5-hydroxytryptamin. *Psychopharmacologia*, 1961, 2, 425.
- Faenzi C. Azione dei farmaci neuriletici e rilassante nello stato convulsivo indotto con dosi tossiche di anestetici locali. *Bull. Soc. Biol. Sper.*, 1961, 37, 414.
- Fisher A. E., Coury J. N. Cholinergic tracing of a central neural circuit underlying the thirst drive. *Science*, 1962, 138, 691.
- Flexner J. B., Flexner L. B., Stellar S., De la Haba G., Roberts R. B. Inhibition of Protein synthesis in brain and memory following puromycin. *J. Neurochem.*, 1962, 9, 595.
- Fredman D. X., Giarman N. J. Apomorphine test for tranquillizing drugs effect of dibenamine. *Science*, 1956, 124, 264.
- Friedman S. L., Ingalls J. W. A note on the tilting-plane technique for measuring the performance of rats in relation to the degree fo their alcohol intoxication. *Quart. J. Stud. Alcohol.*, 1960, 21, 27.

Fridrich F. P.
 Frommel E.,
 nobarbita
 Frommel E.,
 du test a
 Fleury et
 1959, 153
 Fuxe K. The
 Acta physi
 Gaddum J. H
 Gey K. F., Pl
 metabolism
 exp. Ther.
 Gillette J. R.
 brain of a
 sant activi
 Gollub L. R.,
 Goodsell J. S.,
 muscle rela
 1954, 110,
 Gordon M. P
 1967, v. 1
 Gray W. D., C
 macodynar
 Arch. int.
 Green J. D. T
 ton), 1960
 Grossman S. P
 of hyporth
 Harding M. C
 amphetami
 Harrison D. L
 gist, 1963,
 Hartmann E.
 gia, 1966,
 Heise G. A., B
 oxidase inh
 Hendley C. D.
 dicarbamat
 87, 608.
 Herman Z. S.
 (Berlin), 19
 Hernandez-Pe
 pathways
 1963, 8, 9
 Hernandez-Pe
 An experim
 Neuropharm
 Hillarp N. A.
 containing
 psychophar
 Himwich H.
 279.
 Himwich H. E
 J. Neuropsy
 Hoffer A., Osm
 Holtz P., West
 Pharmacolo
 Huerlimann A.
 In: Methods

- Fridrich F. Psychopharmaka. Die Pharmazie, 1968, 9, 220.
- Frommel E., Gold Ph., Fleury C. Meproamate, Phenobarbital ou Meproamate et Phenobarbital. Schweiz. Med. Wschr., 1957, 48, 1480.
- Frommel E., Fleury C. De l'influence d'un medicament papaverinique sur les resultats du test a la tremorine d'Everett, de celui de la mesure de l'hypotonie musculaire de Fleury et de celui de la sensibilite electrique de la pulpe dentaire. C. R. Soc. Biol., 1959, 153, 38.
- Fuxe K. The distribution of monoamine nerve terminals in the central nervous system. Acta physiol. Scand., 1965, 247 (suppl.), 64.
- Gaddum J. H., Hameed K. A. См. литературу в главе VII.
- Gey K. F., Pletscher A. Influence of chlorpromazine and chlorprothixene on the cerebral metabolism of 5-hydroxytryptamine, norepinephrine and dopamine. J. Pharmacol. exp. Ther., 1961, 1, 18.
- Gillette J. R., Dingell J. V., Sulser F., Kuntzman R., Brodie B. B. Isolation from rat brain of a metabolic product, desmethylinipramine, that mediates the antidepressant activity of imipramine. Experientia, 1961, 17, 417.
- Gollub L. R., Brady J. V. Behavior pharmacology. Ann. Rev. Pharmacol., 1965, 5, 235.
- Goodsell J. S., Toman J. E. P., Everett G. M., Richards R. K. Research for more effective muscle relaxants among the glycerol ether and dioxolanes. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1954, 110, 251.
- Gordon M. Phenothiazines. In: Psychopharmacological agents. New York — London, 1967, v. 11, p. 1.
- Gray W. D., Ostenberg A. C., Rauch Ch. E., Hild R. T. The behavioral and other pharmacodynamic actions of methoxypropazine (Tentrone R) a tranquillizing agent. Arch. int. Pharmacodyn., 1960, 125, 101.
- Green J. D. The hippocampus. In: Handbook of physiology. Neurophysiology (Washington), 1960, 2, 1373.
- Grossman S. P. Eating or drinking elicited by direct adrenergic or cholinergic stimulation of hypothalamus. Science, 1960, 132, 301.
- Harding M. G., Peterson D. I. The effects of exercise and limitation of movement of amphetamine toxicity. J. Pharmacol. exp. Ther., 1963, 141, 2, 260.
- Harrison D. L., Albert J. R. A method for testing muscle relaxants in mice. Pharmacologist, 1963, 5, 254.
- Hartmann E. Reserpine: its effect on the sleep-dream cycle in man. Psychopharmacologia, 1966, 9, 242.
- Heise G. A., Boff E. Behavioral determination of time and dose parameters of monoamine oxidase inhibitors. J. Pharmacol. exp. Ther., 1961, 129, 155.
- Hendley C. D., Lynes T. E., Berger F. Effect of 2-methyl, 2-n-propyl-1,3-propanediol dicarbamate (Miltown) on central nervous system. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1954, 87, 608.
- Herman Z. S. The effects of noradrenaline on rat's behaviour. Psychopharmacologia (Berlin), 1970, 16, 369.
- Hernandez-Peon R., Chaver-Ibarra G., Morgane P. J., Timo-Iarin C. Limbic cholinergic pathways involved in sleep and emotional behaviour. Experimental Neurology, 1963, 8, 93.
- Hernandez-Peon R., Rojas-Ramires J. A., O'Flaherty J. J., Mazzachelli-O'Flaherty. An experimental study of the anticonvulsive and relaxant actions of valium. Int. J. Neuropharmac., 1964, 3, 405.
- Hillarp N. A., Fuxe K., Dahlstrom A. Demonstration and mapping of central nervous containing dopamine, noradrenaline and 5-hydroxytryptamine and their reactions to psychopharmaka. Pharmac. Rev., 1966, 18, 727.
- Himwich H. Tranquillizers, barbiturates, and the brain. J. Neuropsych., 1962, 3, 5, 279.
- Himwich H. E., Morillo A., Steiner W. G. Drugs affecting rhinencephalic structures. J. Neuropsychiatry, 1962, 3, suppl. 1, 15.
- Hoffer A., Osmond H. The hallucinogens. New York — London, 1967.
- Holtz P., Westermann E. Psychic energizers and antidepressant drugs. In: Physiological Pharmacology. New York — London, 1965, v. 2, p. 201.
- Huerlimann A., Haefely W., Thoenen H. Methods of evaluating antidepressant drugs. In: Methods in drug evaluation. Amsterdam, 1966, p. 238.

- Hunt H. F. Some effects of meprobamate on conditioned fear and emotional behavior. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, 67, 712.
- Hunt H. F. Methods for studying the behavioral effects of drugs. *Ann. rev. Pharmacol.*, 1961, 1, 125.
- Irvin S. Correlation in rats between the locomotor and avoidance suppressant potencies of eight phenothiazine tranquillizers. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1961, 123, 3, 249.
- Irvin S., Slabok M., de Biase P. L., Govier M. N. Perphenazine (Trilafon), a new potent tranquillizer and antiemetic: 1. Behavior profile, acute toxicity and behavioral mode of action. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1959, 118, 358.
- Jacob J. L'action analgesique de la morphine, sa détermination expérimentale, son analyse pharmacologique. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 1954, 7-eme Serie, 127.
- Jacobsen E. The comparative pharmacology of some psychotropic drugs. *Bull. Wld Hlth Org.*, 1959, 21, 411.
- Jacobsen E. The hallucinogens. In: *Psychopharmacology*, ed. Joyce C.R.B. London, 1968, p. 175.
- Janssen P. A. J. Methods of evaluating neuroleptic drugs. In: *Methods in drug evaluation*. Amsterdam, 1966, p. 234.
- Janssen P. A. J. Haloperidol and related butyrophenones. In: *Psychopharmacological agents*. New York — London, 1967, p. 199.
- Jaramillo G. A. V., Guth P. S. A study of the localization of phenothiazines in dog brain. *Biochem. Pharmacol.*, 1963, 12, 6, 525.
- Jarvik M. E. The influence of drugs upon memory. In: *Animal Behaviour and Drug Action*. London, 1964.
- Jenney E. H., Pfeiffer C. C. The predictable value of anticonvulsant indices. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1956, 64, 679.
- Joachimoglu G. Cannabis (Haschisch). In: *Handbuch exp. Pharmacologie*. Berlin, 1924, Bd 11, 2 Hefte, S. 1114.
- Jouvet M. Etude électrophysiologique et neuropharmacologique des états de sommeil. In: *Actualités Pharmacologiques*, 1965, v. 18, p. 109.
- Jouvet M., Vimont P., Dolorme F. Suppression selective du sommeil paradoxal chez le chat par les inhibiteurs de la monoamine oxydase. *C. R. Soc. Biol.*, 1965, 159, 1595.
- Karli P. The norway rat's killing response to the white mouse: an experimental analysis. *Behavior*, 1956, 10, 1—2, 81.
- Karli P. Action du methaminodiazepoxide („Librium") sur l'agressivité interspécifique rat-souris. *Compt. rend Soc. Biol.*, 1961, 155, 3, 625.
- Key B. L., Marley E. The effects of sympathomimetic amines on behaviour and electrocortical activity of the chicken. *Electroencephal. clin. Neurophysiol.*, 1962, 11, 90.
- Koele C. A., Smith R. The assessment of pain in man and animals. London, 1962.
- Kelleher R. T., Fry W., Deegan J., Cook L. Effects of meprobamate on operant behavior in rats. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1961, 133, 271.
- Khazan N., Sawyer C. H. Mechanisms of paradoxical sleep as revealed by neurophysiological and pharmacological approaches in the rabbit. *Psychopharmacologia*, 1964, 5, 457.
- King F. A. Effects of septal and amygdaloid lesion on emotional behavior and conditioned avoidance response in rat. *J. Nerv. Dis.*, 1958, 126, 57.
- Klerman G. L., Cole J. O. Clinical pharmacology of imipramine and related antidepressant compounds. *Pharmacol. Rev.*, 1965, 17, 101.
- Kletzkin M., Berger F. Effect of meprobamate on limbic system of the brain. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, 1959, 100, 681.
- Knoll J., Knoll B. Methode zur Untersuchung der spezifisch Wirkung von des Zentralnervensystem. *Arzneimittelforsch.*, 1959, 10, 633.
- Knoll J., Kelemen K., Knoll B., Nievel J. G. Experimental analysis of the central effect of convulsive hydrazides. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.*, 1961, 19, 169.
- Kondziella W. Eine neue Methode zur Messung der muskulären Relaxation bei weissen Mäusen. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1964, 152, 277.
- Kornetsky C. Effects of meprobamate, phenobarbital and dextroamphetamine on reaction time and learning in man. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1958, 123, 216.
- Lashley K. S. The effect of strychnine and caffeine upon rate of learning. *Psychobiol.*, 1917, 1, 141.

- Laville Cl.* Effects du metocloramide sur le system nerveux central (test de la tige tournante et de la truction chez la souris, test de catelepsie chez le rat.). *Sem. Hôp. Sem. Ther.*, 1964, 40, 10, 649.
- Leake C. D.* The amphetamines. Springfield, Illinois, 1958.
- Lewis J. J.* Rauwolfia derivatives. In: *Physiological pharmacology*. New York — London, 1963, v. 1, p. 479.
- Lissak K., Grastyan E., Csanky A., Kekesi F., Verebi G.* A study of hippocampal function in the waking and sleeping animal with chronically implanted electrodes. *Acta Physiol. Pharmacol. Neerl.*, 1957, 6, 451.
- Longo V. G.* Electroencephalographic atlas for pharmacological research. Amsterdam, 1962.
- Lynes T. E., Williams H. L.* Centrally acting skeletal muscle relaxants on supraspinal control of the patellar reflex. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1958, 122, 46A.
- McGough J. L., Petrinovich L.* The effect of strychnine sulfate on learning. *Am. J. Psychol.*, 1959, 72, 99.
- McLean P. D.* The limbic system ("Visceral-brain") and emotional behavior. *Arch. Neurol. Psychiatr.*, 1955, 73, 130.
- Magnus R.* Körperstellung. Berlin, 1924.
- Maffii G.* Un nuovo metodo per mettere in evidenza l'attivit  sedativaipnotica nel ratto. *Farmaco (Prat)*, 1958, 13, 581.
- Mantegazza P., Piccinini F.* (ed.). *Methods in drug evaluation*. Amsterdam, 1966.
- Masserman J. H., Yum K. S.* An analysis of influence of alcohol on experimental neurosis in cats. *Psychosom. Med.*, 1946, 8, 36.
- Maxwell D. R.* Principles of animal experimentation in psychopharmacology. In: *Psychopharmacology*. Lippincott, 1968, p. 57.
- Mercier J., Dessaigne S.* Action exercee par deux medicaments psychotoniques sur le comportement agressif, la voracite et le comportement sexuel de la Mante religieuse. *Comp. Rend. Soc. Biol.*, 1965, 159, 6, 1367.
- Miller N. E., Kay S., Gottesman S., Emery N.* Dose response to carbochol and norepinephrine in rat hypothalamus. *Am. J. Physiol.*, 1964, 206, 1384.
- Millichap J. G., Hernandez P., Zales N. R., Halpern L. A., Kramer I.* Evaluation of drug effects and development of potential new therapy (Pyricital). *Neurology (Minneapolis)*, 1960, 10, 575.
- Monnier M.* Actions electrophysiologiques des stimulants du systeme nerveux central. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1960, 124, 281.
- Monnier M., Graber S.* Classification electrophysiologique des substances psycholeptiques. *Arch. int. Pharmacodyn. Ther.*, 1962, 140, 206.
- Monnier M.* Transmission humorale du sommeil et des activites vigiles. In: *Actualites Pharmacologiques*. Paris, 1966, v. 19, p. 205.
- Monroe R. R., Heath R. G.* Effects of lysergic acid and various derivations on death and cortical electrograms. *J. Neuropsych.*, 1961, 3, 75.
- Naess K., Rasmussen E.* Approach-withdrawl responses and other specific behavior reaction as screening test for tranquillizers. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 1958, 15, 99.
- Nauta W. J. H.* Some neural pathways related to the limbic system. In: *Electrical studies on the unanesthetized brain*. New York, 1960, p. 1.
- Nauta W. J. H.* Some efferent connections of the prefrontal cortex in the monkey. In: *The frontal cortex and behavior*. New York, 1964, p. 397.
- Nichols R. E., Walaszek E. J.* Antagonism of drug induced catatonia. *Fed. Proc.*, 1965, 24, 390.
- Oelder H. A.* Zur Pharmakologie der Meprobamats. *Arzneimittelforsch.*, 1957, 11, 530.
- Olds J.* Runway and maze behavior controlled by basomedial forebrain stimulation in the rat. *J. Comp. Physiol., Psychol.*, 1956, 49, 507.
- Olds J.* Hypothalamic substances of reward. *Physiol. Rev.*, 1962, 42, 554.
- Olds J., Milner P.* Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other region of the rat brain. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1954, 47, 419.
- Olds J., Travis R. P.* Effects of chlorpromazine, meprobamate, phenobarbital and morphine on self-stimulation. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1960, 128, 379.
- Osmond H., Smythies J.* Schizophrenia: a new approach. *J. Ment. Sci.*, 1952, 98, 409.
- Oswald J.* Drugs and sleep. *Pharmacol. Rev.*, 1968, 20, 273.

- Oswald J., Berger R. J., Jaramillo R. A., Keddie K. M. G., Olley P. C., Plunkett G. B. Melancholia and barbiturates: a controlled EEG, body and eye movement study of sleep. *Brit. J. Psychiat.*, 1963, 109, 66.
- Ott T., Matthies H. Eine Möglichkeit zur Differenzierung neuroleptischer und psychosedativer Wirkung in Screening. *Acta. Biol. Med. Germ.*, 1969, 22, 815.
- Parkes M. W. Tranquillizers. In: *Progress in medical chemistry*. London, 1961, p. 72.
- Pfeiffer C. C., Riopelle A. J., Smith R. P., Jenney Elizabeth H., Williams H. L. Comparative study of the effect of meprobamate on the conditioned response, on strychnine and pentylenetetrazol thresholds, on the normal electroencephalogram, and on polysynaptic reflexes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, 67, 734.
- Pletscher A. Monoaminoxidasehemmer. *Dtsch. med. Wschr.*, 1961, 86, 14, 647.
- Pletscher A., Shore P. A., Brodie B. B. Serotonine as a mediator of reserpine action in brain. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1956, 116, 84.
- Plotnikoff N., Everett G. H. Potentiation of evoked cortical responses in the rabbit. *Life Sci.*, 1965, 4, 1135.
- Plotnikoff N. P., Green D. M. Bioassay of potential ataraxic agents against audiogenic seizures in mice. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1957, 119, 294.
- Plummer A. J., Earl A. E., Schneider J. A., Trapold J., Barret W. Pharmacology of Rauwolfia alkaloids including reserpine. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1954, 59, 8.
- Radouco-Thomas C., Radouco-Thomas S., Nosal G. Experimental evaluation of analgesia. *Bull. Narcotics, U. N., Dep., Social Affairs*, 1956, 14.
- Randall L. O., Schallek W., Heise G. A., Keith E. F., Bagdon R. E. The psychosedative properties of methaminodiazepoxide. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1960, 129, 163.
- Rickels K., Lambertsen C. J., Ewing J. H. Effectiveness of anticonvulsive drugs in preventing generalized convulsions in monkeys. *Fed. Proc.*, 1959, 18, 437.
- Riley Helen, Spinks A. Biological assessment of tranquillizers. *J. Pharm. Pharmacol.*, 1958, 10, 657.
- Sacra P., McColl J. D. Effect of ataractics on some convulsant or depressant agents in mice. *Arch. int. Pharmacodyn. et Ther.*, 1958, 117, 1.
- Scarinci V. Azioni farmacologiche del 2-metil-2-n-propil-1,3-propandiolo-dicarbammato. *Bull. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1957, 33, 1165.
- Schallek W., Kuehn A. Effects of drugs on after-discharge in thalamus, cortex and hippocampus of cat. *Fed. Proc.*, 1962, 21, 338.
- Schanberg S. M., Schildkraut J. J., Kopin I. J. The effects of psychoactive drugs on norepinephrine- H^3 metabolism in brain. *Biochem. Pharmacol.*, 1967, 16, 393.
- Schaumann O. Morphin und Morphinähnlichwirkende Verbindungen. *Hdb. d. exp. Pharmacol.* Berlin, 1957, Bd 12.
- Schildkraut J. J., Schanberg S. M., Kopin J. J. The effects of lithium ion on H^3 -norepinephrine metabolism in brain. *Life Sci.*, 1966, 5, 1479.
- Schlittler E., Plummer A. J. Tranquillizing drugs from Rauwolfia. *Psychopharmacological agents*. New York — London, 1964, 1, p. 9.
- Schou M. Lithium in psychiatry — a review. In: *Psychopharmacology, Review of Progress 1957—1967*. Ed. in chief D. H. Efron. Washington, 1968, p. 701.
- Sergio C. Effects of bulbocapnine in some decorticated rabbits. *Rev. Neurobiol.*, 1960, 6, 51.
- Shore P. A. Release of serotonin and catecholamines by drugs. *Pharmacol. Rev.*, 1962, 14, 531.
- Sigg E. B. Pharmacological studies with tofranil. *Canad. Psych. Assoc. J.*, 1959, 4, Special suppl., 75.
- Simon P. Les anxiolytiques possibilites d'etude chez l'animal. In: *Actualites Pharmacologiques*, 1970, 23, 47.
- Soulairac A., Cahn J., Charpentier J. (ed.). *Pain*. New York — London, 1968.
- Stein L. Inhibitory effects of phenothiazine compounds on selfstimulation of the brain. *Dis. Nerv. Syst.*, 1961, 22, 2, 1.
- Stein L. New methods for evaluating stimulants and antidepressants. In: *The first Hahnemann symposium on Psychosomatic medicine*. Philadelphia, 1962.
- Stein L. Self-stimulation of the brain and the central stimulant action of amphetamine. *Fed. Proc.*, 1964, 23, 4, 836.
- Stein L. Chemistry of reward and punishment. In: *Psychopharmacology*. Washington, 1968.

- Stein L., Seifter J. Possible mode of antidepressive action of imipramine. *Science*, 1961, 134, 286.
- Sternbach L. H., Randall L. O., Gustafson S. R. 1,4-Benzodiazepines (Chlordiazepoxide and related compounds). In: *Psychopharmacol. agents*. New York — London, 1964, 1, 137.
- Stock K., Westermann E. Untersuchungen über den Mechanismus der narcoseverkürzenden Wirkung von Monoaminoxidase-Hemmstoffen. *Arch. exp. Path. Pharmacol.*, 1963, 243, 44.
- Sulser F., Watts J., Brodie B. B. On the mechanism of antidepressant action of imipraminelike drugs. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1962, 96, 279.
- Swinyard E. A., Castellion A. W., Fink G. B., Goodman L. S. Some neurophysiological and neuropharmacological characteristics of audiogenic seizure-susceptible mice. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1963, 140, 375.
- Taeschler M., Fanchamps A., Cerletti A. Zur Bedeutung verschiedener pharmacodynamischer Eigenschaften der Phenothiazin-derivate für ihre klinische Wirksamkeit. *Psych. Neurol.*, 1960, 139, 85.
- Tedeschi R. E., Tedeschi D. H., Mucha A., Cook L., Mattis P. A., Fellows E. J. Effects of various central acting drugs on fighting behavior of mice. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1959, 125, 28.
- Timsit J. Sur l'activité cataleptigène de quelques dérivés de la butyrophenone. *Thérapie*, 1966, 21, 6, 1453.
- Toyoda J. The effects of chlorpromazine and imipramine on the human nocturnal sleep electroencephalogram. *Folia Psychiat. Neurol. Jap.*, 1964, 18, 196.
- Turner R. A. Analgesics (in screening methods in pharmacology). New York — London, 1965, p. 100.
- Usdin E., Efron D. H. Psychotropic drugs and related compounds. Washington, 1967.
- Verner M., Karli P. Declenchement du comportement d'agression interspécifique rat-souris par ablation bilatérale des bulbes olfactifs. Action de l'hydroxyzin sur cette agressive provoquée. *Compt. rend. Soc. Biol.*, 1963, 157, 5, 1061.
- Walaszek E. J., Abbood L. G. Effect of tranquillizing drugs on fighting response of siamese fighting fish. *Science*, 1956, 124, 440.
- Wang S. C. Perphenazine — potent and effective antiemetic. *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1958, 123, 306.
- Weischer Marie-Luise. Über die antiaggressive Wirkung von Lithium. *Psychopharmacologia*, 1969, 15, 245.
- Weiss B., Laties V. G. Enhancement of human performance by caffeine and the amphetamines. *Pharmacol. Rev.*, 1962, 14, 1.
- Weissmann A. Interaction effects of imipramine and D-amphetamine on nondiscriminated avoidance. *Pharmacologist*, 1961, 3, 60.
- Whitlock O. St. (ed.). Amine oxidase inhibitors. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1959, 80.
- Wied de D. Chlorpromazine and endocrine function. *Pharmacol. Rev.*, 1967, 19, 251.
- Wikler A. Sites and mechanism of action of morphine and related drugs in the central nervous system. *Pharm. Rev.*, 1950, 2, 435.
- Wikler A. Pharmacologic dissociation of behavior and EEG "Sleep Patterns" in dogs. Morphine, N-Allylnormorphine and Atropine. *Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.)*, 1952, 79, 261.
- Wolf S. The pharmacology of placebos. *Pharmacol. Rev.*, 1959, 11, 689.
- Woods J. W. "Taming" of wild Norway rat by rhiencephalic lesions. *Nature*, 1956, 178, 869.
- Woodward R. B., Bader F. E., Bickel H., Frey A., Kierstead B. W. The total synthesis of reserpine. *Tetrahedron*, 1958, 2, 1.
- Yen C. Y., Stager R. L., Millman N. Ataractic suppression of isolation-induced aggressive behavior. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 1959, 1—2, 179.

ESSAY ON THE MONOGRAPH "PHARMACOLOGY OF CENTRAL SYNAPSES"

by V. V. Zakusov, Academician of the AMS of the USSR

The synaptic theory of the action of neurotropic agents has been universally acknowledged. The last decade investigations have proved the synaptic transmission changes to be the main principle of the action of neurotropic agents. According to this, the first chapter of the monograph deals with modern views on neuronal structure of nervous system, morphology of central synapses of various types, on physiological mechanisms of excitatory and inhibitory states. Much consideration is given to the problem of mediators of central synapses of various types, on physiological mechanisms of excitatory and inhibitory states. The chapter gives information on the history of the synaptic theory of the action of neurotropic agents.

The second chapter summarizes the results of the effects of neurotropic agents upon the transmission in different systems of central neurons: in segmental reflex pathways, in ascending afferent pathways in response to sensory stimulation of different modalities (somatic stimulation, stimulation of different interreceptors, acoustic and visual stimulation), in descending (pyramidal), pathways, in the brain associative systems. A great amount of substances such as hypnotics (narcotics), neuroleptics, tranquillizers, analgetics, stimulators, adrenergics, cholinergics has been studied in this respect. As a result of these investigations general regularities in the formation of central pharmacological effects have been established.

The third chapter deals with the action of the neurotropic agents on the main manifestations of the nervous activity: summation, afterdischarge, lability. These phenomena are known to characterize specific functional peculiarities of the synapses.

The fourth chapter gives the experimental data on the pharmacology of the central synapses concerning the influence of analgetics, sodium hydroxybutyrate, anticonvulsants, stimulators of different types on the central inhibition: postsynaptic and presynaptic segmental, interreceptive, suprasegmental (descending). The chapter gives account of the influence of inhibitory processes on development of the effects of neurotropic substances.

The fifth chapter presents the results of study of adrenergic component in the mechanism of action of neuroleptic agents. The role of catecholamine in the realization of central effects of neuroleptics, antidepressants, narcotic analgetics, psychostimulators, hypotensives (reserpine, octadine), MAO inhibitors and nitroglycerine has been described.

The sixth chapter contains classification and characteristics of cholinergic substances. This chapter deals with the results of experimental tests proving the lack of correlation between the effect of neuroleptics, antidepressants, psychostimulators and the content of acetylcholine in the cerebral cortex.

The seventh chapter is dedicated to the serotonin antagonists. The experiments which resulted in finding a new 5-hydroxytryptamine antagonist-tipindol and a type of 5-hydroxytryptamine-sensitive receptors (T-receptors) unknown before are described in it.

The last, eighth chapter gives the data on the influence of the neurotropic agents on functional complexes, referred to as behaviour. The influence of neuroleptics, tranquillizers, antidepressants, psychostimulators on the conditioned reflexes, memory, emotional reactions (aggression, rage, fear, hunger, thirst) has been examined. All these phenomena are interpreted from the point of view of the theory of action of neurotropic agents.

The book is intended for pharmacologists, physiologists and clinicians.

RAL

ersally acknow-
mission chan-
ording to this,
ronal structure
es, on physio-
eration is given
n physiological
information on
nts.

rotropic agents
gmental reflex
stimulation of
interreceptors,
nways, in the
ypnotics (nar-
nergics, choli-
gations general
e been establi-

ts on the main
lability. These
ities of the sy-

ogy of the cent-
xybutyrate, an-
bition: postsy-
l (descending).
on development

mponent in the
blamine in the
ptic analgetics,
tors and nitro-

of cholinergic
sts proving the
ssants, psycho-

x.
he experiments
tipindol and a
known before

rotropic agents
of neuroleptics,
ioned reflexes,
) has been exa-
w of the theory

linicians.

1871

MEMORIAL

THE UNIVERSITY OF CHICAGO
LIBRARY

М. ^х
(45 гр)

30 apr.

2 р. 77 к.

МЕДИЦИНА
1973

Б. 34106

С. 10

С. 10

С. 10

С. 10